



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA



## RUBRICA DISCIPLINEI MEDICINA DE FAMILIE UMF "Iuliu Hațieganu" CLUJ-NAPOCA ȘI A ASOCIAȚIEI MEDICILOR DE FAMILIE CLUJ

### PRACTICA MEDICALĂ

#### Review

## Carența de fier și anemia feriprivă la copii și gravide - recomandări în practica medicală

Dr. Ioana Trifescu<sup>1,3</sup>, Prof. univ. dr. Lia-Mira Florea<sup>1,2,3</sup>, Asist. univ. dr. Bianca Cojan Mânzat<sup>1,2,3</sup>, Șef de lucr. univ. dr. Codruța Mărginean<sup>2,4</sup>, Șef de lucr. univ. dr. Emil Onaca<sup>2,4</sup>, Șef de lucr. dr. Sorina Livia Pop<sup>2,4</sup>, Asist. univ. dr. Radu Revnic<sup>1,2,3</sup>, Asist. univ. dr. Sorina Rodica Pop<sup>1,2,3</sup>, Șef de lucr. univ. dr. Aida Puia<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Cabinet Medical Individual Medicină de Familie, Cluj-Napoca România, <sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca, România, Cluj-Napoca România, <sup>3</sup>Medicină de familie, <sup>4</sup>Medicină internă

Primit: 17.08.2022 • Acceptat pentru publicare: 31.08.2022

#### Rezumat

Atât în Statele Unite, cât și în Europa, carența de fier este în mod frecvent întâlnită la copii, la femeile aflate la vârsta fertile și la femeile însărcinate. Conform estimărilor raportate de Organizația Mondială a Sănătății, carența de fier reprezintă aproximativ jumătate din cele 1,62 miliarde de cazuri de anemie care au fost înregistrate la nivel global.

Carența de fier se instalează adesea în faze care avansează de la: epuizarea fierului din depozite (scăderea concentrațiilor serice de feritină și niveluri scăzute de fier în măduva osoasă), la eritropoieza în contextual unui deficit de fier (rezervele de fier sunt epuizate, aprovizionarea cu fier a celulelor eritropoetice și scăderea saturației transferinei, nivelurile hemoglobinei rămânând de obicei în limite normale) până la instalarea anemiei feriprive, asociată cu o scădere a hematocritului și a nivelurilor de hemoglobină.

Carența de fier la copii este asociată cu afectarea funcției cognitive, a funcției imunitare, a productivității în muncă și a reglării temperaturii corporale. Alte deficite funcționale include tulburări gastrointestinale, slăbiciune, oboseală, dificultăți de concentrare, tulburări psihomotorii și cognitive.

Menținerea unui nivel adecvat de fier pe tot parcursul sarcinii are mai multe obiective, precum reducerea riscului de morbiditate maternă, îmbunătățirea sănătății fătului și asigurarea asugarului cu rezerve nutriționale suficiente pentru primele etape ale vieții după naștere.

**Concluzie:** Grupe populaționale din Statele Unite și Europa prezintă carență de fier, în special copiii și adolescenții, femeile aflate la vârsta reproductivă și femeile însărcinate. Consilierea persoanelor și familiilor cu privire la alimentația sănătoasă îmbogățită cu fier în timpul copilăriei și nu numai, cu privire la suplimentarea cu fier în timpul sarcinii, screening-ul persoanelor pe baza riscurilor de a dezvolta carența de fier și tratarea și urmărirea pacienților cu anemie feriprivă sunt toate modalități eficiente de

a preveni și controla efectele carenței de fier. Acest lucru poate ajuta la diminuarea simptomelor carenței de fier, ceea ce va duce în cele din urmă la reabilitarea sănătății publice.

Cuvintecheie: *carența de fier, anemia feriprivă, prevenție, copii, sarcină, Statele Unite ale Americii, Europa*

## MEDICAL PRACTICE

*Review*

### Iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnancy and children: key prophylaxis recommendations and practice

#### Abstract

In both the United States and Europe, iron deficiency is particularly frequent among younger children, women of child bearing age, and pregnant women. According to estimates provided by the World Health Organization, iron deficiency accounts for roughly half of the 1.62 billion instances of anemia that have been recorded globally. In Romania, approximately 40 % of children under 1 year old are suffering from iron deficiency anemia.

Iron deficiency often occurs in phases that advance from storage iron depletion (decline in serum ferritin concentrations and low levels of iron in the bone marrow) to iron-deficient erythropoiesis (iron stores are depleted, iron supply to erythropoietin cells and transfer in saturation decline, but hemoglobin levels are typically within the normal range) and lastly, to iron deficiency anemia, associated with a decrease in hematocrit and hemoglobin levels.

Iron deficiency in children is associated with impaired cognitive function, immune function, exercise/work productivity, and regulation of body temperature. Other functional deficits include gastrointestinal disturbances, weakness, fatigue, difficulty concentrating, psychomotor and cognitive impairments in infants and children.

Maintaining an appropriate level of iron throughout pregnancy has several objectives, including lowering the risk of maternal morbidity, improving the health of the fetus, and providing the infant with sufficient nutritional reserves for the early stages of their life after birth.

*Conclusion:* People from the United States and Europe suffer from iron deficiency, particularly youngsters, women who are menstruating, and pregnant women. Counseling individuals and families about healthy iron nutrition during infancy and beyond, including about iron supplementation during pregnancy, screening individuals based on their risk for iron deficiency, and treating and following up individuals with presumptive iron deficiency are all effective ways to prevent and control iron deficiency. This may assist to lessen the symptoms of iron deficiency, which will ultimately lead to improvements in public health.

Keywords: *iron deficiency, iron deficiency anemia, prevention, children, pregnancy, United States, Europe*

## Introducere

Carența de fier (CF) este cea mai răspândită problemă nutrițională din lume și este asociată cu un număr de stări comorbide ce pot avea impact semnificativ asupra calității vieții. Carența de fier și anemia feriprivă (AF) continuă să fie una din primele cinci cauze primare ale anilor trăiți cu dizabilitate și este cauza principală în rândul femeilor (1). În ciuda faptului că a fost privită în primul rând ca o problemă de sănătate publică în ceea ce privește copiii în creștere, femeile aflate în premenopauză și femeile însărcinate, este de asemenea recunoscută ca afecțiune clinică ce poate afecta pacienții care se prezintă la diverse specialități medicale și chirurgicale, în special cei cu afecțiuni cronice și vârstnicii (2).

Cum noile cercetări privind rolul carenței de fier în deteriorarea rezultatelor clinice continuă să se acumuleze, orientările privind practica profesională au fost impuse

pentru a da o atenție deosebită diagnosticării și terapiei carenței de fier și anemiei feriprive. Totuși acest proces poate fi uneori complicat datorită diverselor cauze ale anemiei feriprive cât și simptomelor nespecifice (3).

În plus, disponibilitatea unei varietăți de diverse formule de suplimente de fier ar putea face alegerile de tratament mai dificil de ales (4). Alegerea între tratamentul oral și intravenos cu fier este determinată de anumite criterii, inclusiv scopul tratamentului, reacțiile adverse, dorința pacientului, costul, și ușurința cu care se poate ajunge la un centru de perfuzie. Această diversitate în îngrijire poate fi redusă prin folosirea unei căi standardizate ghidată de medicina bazată pe dovezi, care de asemenea poate permite managementul rentabil al anemiei prin noi sisteme integrate (5).

### Efectele fierului și carenței de fier

Fierul este esențial pentru multe activități celulare diferite, incluzând reacții enzimactice, crearea ADN, transportul oxigenului și producerea de energie mitocondrială. În consecință, simptomele carenței de fier ar putea acoperi o largă varietate de manifestări posibile (6).

O scădere a cantității de oxigen din sânge poate duce la simptome ca dificultăți de respirație, oboseală, palpitații, paloare, tahicardie, și angină pectorală. Hipoxemia poate apoi crea o reducere compensatorie a fluxului sanguin intestinal, care poate duce în cele din urmă la probleme de motilitate, malabsorbție, greață, pierderea în greutate și disconfort stomacal (1,2,5).

Hipoxia centrală poate avea ca rezultat cefalee, amețelă și oboseală pe lângă tulburări cognitive. Câteva investigații au arătat că abilitățile cognitive se ameliorează odată ce anemia este tratată. Este cunoscut faptul că, carența de fier și anemia feriprivă au un impact substanțial asupra calității vieții și cercetări recente au arătat că tratarea carenței de fier și a anemiei feriprive poate îmbunătăți calitatea vieții independent de cauza care stă la baza anemiei (1,3,4).

Pacienții diagnosticați cu anemie feriprivă ar trebui să urmeze un tratament având ca obiectiv restabilirea nivelurilor normale de Hb și de a înlocui rezervele de fier din organism (6).

Calitatea vieții, morbiditatea, prognosticul în boala cronică și rezultatele în sarcină, toate au demonstrat că se îmbunătățesc ca rezultat al acesteia (7).

Fierul oral, parenteral și transfuzia de celule roșii compacte, sunt cele trei moduri diferite prin care cineva își poate înlocui depozitele de fier (8).

Tratamentul cu fier și suplimentarea cu fier în special, vin cu un set unic de avantaje și dezavantaje care vor fi dezvoltate în cele ce urmează.

### Carența de fier în sarcină

Menținerea unui nivel adecvat de fier pe perioada sarcinii are câteva obiective, incluzând scăderea riscului de morbiditate maternală, îmbunătățirea vieții fătului și asigurarea copilului cu suficiente rezerve nutriționale pentru primele etape ale vieții după naștere. Ideea că starea postnatală a fierului la vârsta de 6 luni depinde de încărcarea adecvată cu fier a fătului în timpul sarcinii este susținută de un număr tot mai mare de cercetări (9).

Masa eritocitară a femeii trebuie să crească în timpul sarcinii pentru a oferi un nivel suficient fătului în creștere, așa că este imperativ ca ea să aibă suficiente rezerve de fier înainte de sarcină. Acest lucru va asigura că placenta și fătul în dezvoltare să aibă destul fier să-și îndeplinească

funcțiile în mod corespunzător. 1000–1200 mg reprezintă cantitatea totală de fier necesară sarcinii pentru a fi considerată normală (10).

Consumul de fier zilnic recomandat pentru femeile la vârsta reproductivă se încadrează undeva între 14.8 și 20 mg, depinzând de națiune (10,11). Acest consum poate fi comparat cu ceea ce se recomandă în Statele Unite, Canada, unde cantitatea este de 18 mg/zi (9,10). În Europa, recomandările pentru suplimentare mărită de fier în timpul sarcinii sunt de la 27 mg/zi la 40 mg/zi (12). Pe de altă parte, Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară recomandă ca femeile să nu consume mai mult fier în timpul sarcinii decât se recomandă pentru femeile care nu sunt însărcinate. Această recomandare se bazează pe faptul că nu există nicio dovadă că aportul mai mare de fier este asociat cu rezultate mai bune la naștere .

Când o femeie are niveluri de fier adecvate pe timpul sarcinii, atât ea cât și copilul au o șansă mai mare pentru o sarcină sănătoasă și un făt sănătos. Femeile care încearcă să rămână însărcinate sau sunt deja însărcinate și care au indicii că au carență de fier, luarea unui supliment de fier este probabil să aibă mai multe efecte pozitive decât negative (13).

În ce privește femeile însărcinate care au deja niveluri de fier adecvate sau care au prea mult fier în corpul lor, beneficiile suplimentării cu fier sunt puțin probabile și există posibilitatea efectelor adverse, respective supraîncărcare cu fier. Cu toate acestea, incapacitatea de a distinge în siguranță starea totală a fierului din corp de cele trei stări de saturație ale hemoglobinei, la femeile non-anemice cu carență de fier, o stare optimă de fier și supraîncărcare cu fier –prezintă o problemă majoră în termenii analizei beneficiu-risc (14). Acest lucru se datorează faptului că efectele suplimentării cu fier în aceste trei stări probabil diferă. Anumite incertitudini ar putea fi elucidate, dar nu toate, prin efectuarea unei evaluări mai cuprinzătoare a stării fierului, care ar implica testarea simultană a cantităților de hemoglobină și feritină (12,13).

Când comparăm necesarul alimentar zilnic de fier care este sugerat pentru femeile care nu sunt însărcinate, cantitatea de fier necesară pentru femeile însărcinate variază de la 27 mg la 76 mg. Cantitatea zilnică tipică de fier elementar care este prescrisă este de 80 mg, care este similară cu 250 mg de sulfat de fier care se iau oral, sulfatul de fier având proprietăți de absorbție optime (14).

S-a constatat că administrarea suplimentelor orale de fier este mai eficientă decât dacă s-ar lua doze zilnice de fier pentru a îmbunătăți nivelurile de hemoglobină, și este legată de riscul scăzut de efecte nedorite (15). În schimb, o meta-analiză a constatat că zaharoza de fier intravenoasă a îmbunătățit nivelul hemoglobinei (printr-o diferență medie de 7.17 g/L) și nivelurile feritinei serice (printr-o diferență medie de 49.66 ug/L), și că, carboximaltoza ferică a

îmbunătățit nivelurile de hemoglobină (printr-o diferență medie de 8.52 g/L), când se compară cu sulfatul de fier oral (16). Formulele parenterale au avut o incidență mai mică a efectelor adverse, deși cele care au apărut au inclus disconfort local, iritații ale pielii și venelor și ocazional, reacții alergice (17).

Suplimentarea cu fier în sarcină necesită administrarea a 80 mg de fier elementar în trimestrul al treilea. Aceasta va asigura sugarului rezerve optime de fier până la diversificare (18).

### Carența de fier la copii

Perioda de creștere și dezvoltare rapidă pentru toate sistemele de organe, incluzând creierul, are loc în timpul copilăriei, în special în primii trei ani de viață. În comparație cu copiii mai mari, nou-născuții au niveluri mai mari atât ale concentrațiilor de hemoglobină cât și ale rezervelor de fier, ceea ce se reflectă în concentrațiile lor de feritină din sânge (19). Ambele scad odată cu vârsta, iar fierul este consumat pentru extinderea masei de celule roșii care se întâmplă odată cu creșterea fizică a sugarului, precum și pentru procesele biochimice de accelerare a dezvoltării și funcționare a țesuturilor .

În unele țări, unde se realizează tăierea întârziată a cordonului ombilical, s-au dovedit rezultate mai bune în ceea ce privește rezervele de fier la copiii la nașcuți la termen și prematuri (20).

Dovezile cercetărilor rezultate din studii pe indivizi umani, maimuțe, oi, șobolani și șoareci arată că starea de fier a creierului este afectată înainte de starea fierului din celulele roșii (21). Această priorizare explică de ce anemia este faza finală a carenței de fier și de ce monitorizarea concentrației de hemoglobină este un marker slab (și târziu) al stării fierului la copii. Studiile pe pacienți și modele murine arată că lipsa de fier din creier la începutul vieții este asociată cu un risc crescut de a avea o funcție cerebrală mai alterată ulterior pe parcursul vieții (22). Carența de fier la copilul mic poate avea un număr de efecte negative asupra sănătății unei persoane, incluzând succes academic mai slab, perspective de carieră reduse și risc crescut de psihopatologie (23). Cercetări preclinice recente sugerează că problemele comportamentale la maturitate sunt rezultatul incapacității sistemelor creierului de a fi corect formate în această eră crucială (19,21,22).

Mediile cu resurse reduse găzduiesc majoritatea copiilor cu carență de fier în anii lor de formare, deși nu este întotdeauna cazul. S-a susținut că unele zone cu resurse reduse au rate de până la 80 %, pe când Europa raportează rate cuprinse între 4% până la 50% pentru copiii între 6-36 luni, cu o prevalență mai mare în Europa de Est față de Europa de Vest (21), incluzând România, unde prevalența este de până la 40%. La copiii de 1 la 2-ani din Statele

Unite, prevalența carenței de fier este acum de 13.5 % (21, 22). Suplimentarea cu fier la populațiile cu deficit de fier poate fi considerată că atinge un echilibru între dezavantajele individuale și sociale ale carenței de fier, care se referă la potențialul intelectual pierdut și capacitate imunitară mai slabă, și orice riscuri potențiale de infecție prezentate persoanelor de suplimentarea cu fier (24). Beneficiile și riscurile suplimentării cu fier la populațiile cu deficit de fier pot fi considerate echilibrate având în vedere totuși dezavantajele individuale și sociale ale carenței de fier (25).

Intervalul de vârstă al copiilor, momentul intervenției, rata inițială, gradul carenței de fier al populației și selecția indicatorilor dezvoltării neurologice, indicatori sensibili și specifici în mod corespunzător, joacă un rol deosebit de important în determinarea dacă suplimentarea cu fier este sau nu preventivă sau o strategie de tratament este eficientă împotriva acestor deficite neurocomportamentale la populațiile care sunt expuse riscului de deficit de fier (21).

Când fierul este administrat ca parte a unui plan alimentar generic (de exemplu formula îmbunătățită sau lapte), sau când fierul este oferit ca parte a unui supliment ce conține mulți micronutrienți, face mai dificil de interpretat rolul precis pe care îl joacă fierul (25).

S-a demonstrat că suplimentarea cu fier îmbunătățește rezultatele motorii, rezultatele neurocognitive și lingvistice și dezvoltarea socială în grupuri care sunt la un risc mai mare de anemie feriprivă (24). Efectele pot rămâne pentru o perioadă considerabilă de timp . Sugarii cu concentrații de hemoglobină de 10.5 g/L care au fost alimentați cu o formulă pentru sugari fortificată cu fier, de la vârsta de 6 luni (12.7 mg/L) au avut rezultate mai bune la 10 ani decât cei care au fost alimentați cu o formulă cu conținut scăzut de fier (2.3 mg/L). Acesta a fost concluzia, indiferent dacă sugarii li s-a administrat sau nu formulă suplimentată de fier (26).

S-a dovedit că începerea mai devreme a suplimentării are o influență mai puternică asupra dezvoltării neurologice, incluzând începerea suplimentării în timpul etapei fetale prin suplimentarea maternă (19, 21, 22, 24). Suplimentarea ulterioară, cum ar fi după vârsta de un an, nu a fost avantajoasă din punct de vedere al dezvoltării neurologice. Acest lucru sugerează că perioada cheie pentru administrarea de suplimente, care să garanteze necesarul de fier pentru a proteja dezvoltarea neurologică este mai precoce în viață, iar aceasta include faza fetală târzie (24).

Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) recomandă administrarea formulei pentru bebeluși îmbogățită cu fier copiilor mai mici de 12 luni care nu sunt alăptați. Sugarii care s-au născut prematuri sau cu greutate mică la naștere ar trebui să ia suplimente sub formă de picături sau suspensie în dozaj 2-4 mg/kg/zi (până la maximum 15 mg/zi) de la vârsta de 2 luni și până la un an.

Dacă un sugar este alăptat și nu primește o cantitate de fier adecvată (mai puțin de 1 mg/kg/zi) din mese suplimentare după vârsta de 6 luni, ar trebui să i se administreze supliment cu fier în dozaj de 2-4 mg/kg/zi (27).

Screening-ul ar trebui să înceapă la vârsta de 9-12 luni pentru sugari și preșcolari cu risc mărit de anemie feriprivă/CF (de exemplu, copii din familii cu venit scăzut și migranți), și ar trebui să continue anual începând cu vârsta de 2 și continuând până la vârsta de 5 ani. Această recomandare vine de la CCPB. În România, primul pas în tratarea anemiei feriprive este administrarea picăturilor sau siropului de fier în doză de 4-6 mg/kg/zi (27).

La vârsta de 4 luni, sugarii născuți la termen exclusive alăptați sau alimentați mixt ar trebui să înceapă profilaxia prin administrare de fier în doză de 1 mg/kg per zi, după cum recomandă Academia Americană de Pediatrie. Această recomandare este valabilă până când sugarii încep să consume alimente complementare ce conțin fier, cum sunt cerealele îmbogățite cu fier. Necesarul de fier la copii poate fi satisfăcut în timpul primului an de viață folosind formule standard pentru copii ce conțin 10 la 12 mg/L de fier. Pentru prematuri cu vârsta între 1 și 12 luni care sunt alăptați, Academia recomandă suplimentare de fier de 2 mg/kg per zi (28).

Copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 luni, a căror dietă nu include alimente îmbunătățite cu fier sau care locuiesc în regiuni (cum sunt țările în curs de dezvoltare) unde prevalența anemiei este mai mare de 40 % sunt încurajați să ia suplimente cu fier de 2 miligrame per kilogram per zi, conform recomandării Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (27).

Grupul Operativ al Serviciilor Preventive din Statele Unite (USPSTF) a ajuns la concluzia într-o declarație de recomandare care a fost publicată în 2015, că dovezile disponibile în prezent sunt insuficiente pentru a face o recomandare fie pentru sau împotriva screening-ului de rutină pentru anemie feriprivă la copii cu vârste între 6 și 24 de luni care locuiesc în Statele Unite și care sunt asimptomatici la anemia feriprivă (27, 28).

În plus, acest ghid nu se aplică sugariilor care fie s-au născut prematur fie au avut greutate mică la naștere. Nu se aplică nici copiilor care sunt malnutriți (29).

Mai devreme, în 2006, USPSTF a declarat că deși a găsit dovezi insuficiente pentru a recomanda suplimentarea de rutină cu fier la sugarii asimptomatici cu risc mediu de anemie feriprivă, a recomandat de rutină suplimente cu fier pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 luni, cu risc crescut de anemie feriprivă (de exemplu, cei care au fost prematuri sau cei care au avut greutate scăzută la naștere) (27, 28).

OMS recomandă următoarele cicluri de suplimentare la copiii mai mari: copiii cu vârsta între 24 și 59 luni ar trebui să primească 25 mg fier în fiecare săptămână, și copiii cu vârsta între 5 și 12 ani ar trebui să primească 45 mg în fiecare săptămână timp de trei luni, urmate de trei luni de pauză (30).

### Concluzie

Anemia feriprivă este o patologie ce poate fi diagnosticată și tratată la marea majoritate a pacienților, dacă nu chiar la toți. Aceasta este în contrast cu alte forme comune de anemie și hemoglobinopatii. Totuși, în timp ce luăm în considerare anemia feriprivă, trebuie să ținem cont de posibilitatea ca numeroase cauze care contribuie la afecțiune pot converge.

Planurile de tratament personalizate ar trebui să fie luate în considerare cu atenție când sunt disponibile resurse suficiente.

Pentru combaterea cauzelor anemiei feriprive care se suprapun, ceea ce afectează sute de milioane de oameni din întreaga lume, mai multe măsuri colaborative se implementează în părți diferite ale lumii care sunt încă în curs de dezvoltare.

În cele din urmă, se anticipează că o dezvoltare a cercetării și o cunoaștere îmbunătățită a biologiei fundamentale a fierului va contribui la dezvoltarea unor tehnici noi care vizează eliminarea acestei boli la scară mondială.

## **Iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnancy and children: key prophylaxis recommendations and practice**

### **Introduction**

Iron deficiency (ID) is the most prevalent nutritional problem in the world, and it is associated with a number of comorbid conditions that can have significant impact on the quality of life. Iron deficiency and iron deficiency anemia (IDA) continues to be one of the top five primary causes of years lived with disability, and it is the leading cause among women (1). Despite the fact that it has primarily been regarded as a public health concerning growing children, premenopausal women, and pregnant women, it is also becoming increasingly recognized as a clinical condition that can affect patients presenting to various medical and surgical specialties, particularly those with chronic conditions and the elderly (2).

As new research on the role of ID in deteriorating clinical outcomes continues to accrue, international practice guidelines have been compelled to give particular consideration to ID and IDA diagnosis and therapy. However, this process may be at times complicated due to the various causes of IDA, as well as the generic nature of the symptoms (3).

In addition, the availability of a variety of various formulations of iron supplements might make treatment choices more difficult (4). The choice between oral and intravenous iron treatments is determined by a number of criteria, including the treatment aim, adverse reactions, the patient's desire, the cost, and the convenience with which one may reach an infusion center. This diversity in care may be reduced by using a standardized pathway guided by evidence-based medicine, which can also enable cost-effective anemia management across new integrated care systems (5).

### **Iron and Iron Deficiency Effects**

Iron is essential for many different cellular activities, including enzymatic reactions, the creation of DNA, the transportation of oxygen, and the production of mitochondrial energy. As a consequence, the symptoms of ID might cover a wide variety of possible expressions (6).

A decrease in the amount of oxygen in the blood can lead to symptoms such as shortness of breath, weariness, palpitations, pallor, tachycardia, and angina. Hypoxemia can then create a compensatory reduction in intestinal blood flow, which can ultimately result in motility issues, malabsorption, nausea, weight loss, and stomach discomfort (1,2,5).

Central hypoxia can result in headaches, dizziness, and fatigue, in addition to cognitive impairment. Several investigations have shown that cognitive skills improve once anemia has treated. It is common knowledge that ID and IDA have a substantial impact on quality of life and recent research has shown that treating IDA can enhance quality of life independent of the underlying cause of anemia (1,3,4).

Patients diagnosed with IDA should undergo treatment with the objectives of restoring normal levels of Hb and replacing iron reserves in the body (6).

The quality of life, morbidity, prognosis in chronic disease, and outcomes in pregnancy have all been demonstrated to improve as a result of this (7).

Oral iron, parenteral oral iron, and the transfusion of packed red cells are the three different ways that one might replace their iron stores (8).

Iron treatment and iron supplementation in particular come with a unique set of pros and drawbacks, which will be broken down into even more depth below.

### **Iron deficiency in pregnancy**

Maintaining an appropriate level of iron throughout pregnancy has several objectives, including lowering the risk of maternal morbidity, improving the health of the fetus, and providing the infant with sufficient nutritional reserves for the early stages of their life after birth. The idea that the postnatal iron status at 6 months of age is dependent on appropriate fetal iron loading during pregnancy is being supported by an increasing amount of research (9).

The woman's red blood cell mass needs to increase during pregnancy in order to accommodate the growing fetus, so it is imperative that she has sufficient iron reserves prior to becoming pregnant. This will ensure that the placenta and the developing fetus have enough iron to carry out their functions properly. 1000–1200 mg is the total amount of iron that is required for a pregnancy to be considered normal (10).

The daily consumption of iron that is recommended for women of reproductive age ranges anywhere from 14.8 to 20 mg, depending on the nation (10,11). This consumption can be compared to what is advised in the United States and Canada, where the amount is 18 mg/day (9,10). In Europe, recommendations for increased iron supplementation during pregnancy range from 27 mg/day to 40 mg/day (12). On the other hand, the European Food Safety Authority recommends that women do not consume any more iron during pregnancy than is recommended for women who are not pregnant. This recommendation is based on the fact that there is no evidence that higher iron intakes are associated with better birth outcomes.

When a woman has adequate iron levels throughout pregnancy, both she and the baby have a greater chance of having a healthy pregnancy and delivery. In women who are trying to conceive or who are pregnant and who have indications that they have an iron deficiency, taking an iron supplement is likely to have more positive effects than negative ones (13).

Regarding pregnant women who already have adequate iron levels or who have too much iron in their bodies, additional benefits of iron supplementation are unlikely, and there is a possibility of adverse effects. Nevertheless, the inability to reliably distinguish total-body iron status from the three iron-replete states of hemoglobin in nonanemic women—nonanemic iron deficiency, optimal iron status, and iron overload—presents a major problem in terms of benefit–risk analysis.(14) This is due to the fact that the effects of iron supplementation on these three states likely differ. Certain uncertainties could be resolved, but not all of them, by doing a more comprehensive assessment of the iron status, which would involve testing the amounts of hemoglobin and ferritin concurrently (12,13).

When compared to the daily dietary requirement for iron that is suggested for adults who are not pregnant, the amount of iron required for pregnant women is 27 mg (7,6). The typical daily amount of elemental iron that is prescribed is 80 mg, which is similar to 250 mg of iron sulphate tablets that are taken orally, iron sulphate having the optimal absorption properties (14).

It has been found that taking oral iron supplements intermittently is more effective as if taking daily iron doses in terms of improving hemoglobin levels, and is linked with a decreased risk of unwanted effects (15). In contrast, a meta-analysis found that intravenous iron sucrose improved hemoglobin levels (by a mean difference of 7.17 g/L) and serum ferritin levels (by a mean difference of 49.66 ug/L), and that ferric carboxymaltose improved hemoglobin levels (by a mean difference of 8.52 g/L), when compared with oral ferrous sulphate (16) In addition, the parenteral formulations had a lower incidence of adverse effects, although those that did occur included local discomfort, irritation of the skin and veins and very occasionally, allergic responses (17).

Iron supplementation in pregnancy requires administration of 80 mg of elemental iron in third trimester. This will ensure that the infant will have optimal reserves of iron up until diversification (18).

### **Iron deficiency in children**

The time of fast growth and development for all organ systems, including the brain, occurs throughout early childhood, particularly during the first three years of life. When compared to older babies, newborns have greater

levels of both hemoglobin concentrations and iron reserves, which is reflected in their blood ferritin concentrations (19). Both decrease with age and iron is consumed for the expansion of the red cell mass that happens with the physical growth of an infant, as well as for biochemical processes to accelerate the development and function of tissues.

In some countries, where delayed umbilical cord clamping is performed, better outcomes in relation to iron reserves was proven in term and preterm children (20).

Evidence gathered from humans, monkeys, sheep, rats, and mice reveals that the iron state of the brain is affected before the iron status of the red cells (21). This prioritizing explains why anemia is the end-stage of iron deficiency and why monitoring hemoglobin concentration is a poor (and late) marker of iron status in children. Studies on patients and preclinical models show that having a brain iron shortage early in life is associated with an increased risk for having worse brain function later in life (22). Iron deficiency in early childhood can have a number of negative effects on a person's health, including worse academic success, reduced career prospects, and an increased risk of psychopathology (23). Recent preclinical research suggests that behavioral problems in adulthood are the result of the inability of brain systems to be correctly formed during this crucial era (19,21,22).

Low-resource environments are home to the majority of iron-deficient children in their formative years, although this is not always the case. It has been claimed that some areas with little resources have rates as high as 80 percent, whereas Europe reports rates ranging from 4 percent to 50 percent in 6- to 36-month-olds, with a larger prevalence in Eastern Europe compared to Western Europe (21), including Romania, where prevalence is as high as 40%. In children aged one to two years old in the United States, the prevalence of iron deficiency is now 13.5 percent (21,22). Iron supplementation in iron-deficient populations can be thought of as striking a balance between the individual and societal downsides of iron deficiency, which relate to lost intellectual potential and poorer immune capacity, and any potential risks of infection posed to individuals by iron supplementation (24). The benefits and risks of iron supplementation in iron-deficient populations can be thought of as striking a balance between the individual and societal downsides of iron deficiency (25).

The age range of the children, the timing of the intervention, the baseline rate, the degree of iron deficiency in the population, and the selection of appropriately sensitive and specific neurodevelopmental outcome indicators all play a role in determining whether or not iron supplementation as a preventative or a treatment strategy is effective against these neurobehavioral deficits in populations that are at risk for iron deficiency (21).

When iron is administered as part of a generic dietary plan (for example, enriched formula or milk), or when iron is provided as part of a supplement that contains many micronutrients, it makes it more difficult to interpret the precise role that iron plays (25).

Iron supplementation has been shown to enhance motor outcomes, neurocognitive and linguistic outcomes, and social development in groups that are at a greater risk for iron-deficiency anemia (24). The effects may remain for a considerable amount of time. Infants with hemoglobin concentrations of 105 g/L who were randomized to an iron-supplemented infant formula at 6 months of age (12.7 mg/L) had better 10-year outcomes than those who were randomized to a low-iron formula (2.3 mg/L). This was the case regardless of whether the infants were given the iron-supplemented formula or not (26).

An earlier start to supplementing has been proven to have a stronger influence on neurodevelopment, including beginning supplementation during the fetal stage via maternal supplementation (19,21, 22, 24). Later supplementing, such as beyond one year of age, was not advantageous from a neurodevelopmental point of view. This suggests that the key period for administering supplements to guarantee iron adequacy to safeguard neurodevelopment is earlier in life, and this includes the late fetal phase (24).

The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) advises that iron-fortified baby formula be given to infants younger than 12 months old who are not being breastfed either exclusively or mostly. Infants who are breastfed and who were born prematurely or with a low birthweight should take iron drops at a dosage of 2-4 mg/kg/day (up to a maximum of 15 mg/day) between the ages of 2 and 12 months. If an infant is breastfed and is not receiving an adequate amount of iron (less than 1 mg/kg/day) from supplemental meals after the age of 6 months, they should be given iron syrup at a dosage of 2-4 mg/kg/day (27).

Screening should begin between the ages of 9 and 12 months for infants and preschool children at high risk for IDA (for example, children from low-income families and migrant children), and it should continue annually beginning at the age of 2 and continuing until the age of 5 years. This recommendation comes from the CDC. In Romania, the first step in treating IDA is to administer iron drops/syrup at a dose of 4-6 mg/kg/day (27).

At the age of four months, exclusively or primarily breastfed full-term infants should begin taking an iron supplement of 1 mg/kg per day, as recommended by the American Academy of Pediatrics. This recommendation is in place until the infants begin eating iron-containing complementary foods, such as iron-fortified cereals. The iron requirements of babies can be satisfied during the first

year of life by using standard baby formulae that include 10 to 12 mg/L of iron. For premature babies between the ages of one and twelve months who are being given breast milk, the Academy advises an iron supplementation of 2 mg/kg per day (28).

Children aged 6 to 23 months old whose diet does not include foods fortified with iron or who live in regions (such as developing countries) where the prevalence of anemia is higher than 40 percent are encouraged to take an iron supplement of 2 milligrams per kilogram per day, as recommended by the World Health Organization (WHO) (27).

The United States Preventive Services Task Force (USPSTF) came to the conclusion in a recommendation statement that was published in 2015 that the evidence that is currently available is insufficient to make a recommendation either for or against routine screening for IDA in children aged 6 to 24 months who reside in the United States and who are asymptomatic for IDA (27, 28).

In addition, this guideline does not apply to infants who were either born prematurely or with a low birthweight. Nor does it apply to children who are extremely malnourished (29). Earlier, in 2006, the USPSTF stated that while it found insufficient evidence to recommend routine iron supplementation in asymptomatic infants at average risk of IDA, it did recommend routine iron supplements for children aged 6 to 12 months who are at increased risk of IDA (for example, those who were premature or had a low birthweight) (27, 28).

WHO recommends the following 6-month supplementation cycles for children: children aged 24 to 59 months should receive 25 mg iron every week, and children aged 5 to 12 years should receive 45 mg every week for three months, followed by three months during which they should not receive any iron supplementation (30).

## Conclusion

Iron deficiency anemia is a kind of anemia that can be diagnosed and treated in the vast majority of patients, if not all of them. This is in contrast to other common forms of anemia and hemoglobinopathies.

However, while considering iron deficiency anemia, one must take into account the possibility that numerous causes contributing to the condition may converge. Tailored treatment plans should get careful consideration when sufficient resources are available.

To combat the overlapping causes of iron deficiency anemia, which affects hundreds of millions of people all over the world, more collaborative measures are being



implemented in the parts of the world that are still developing.

In the end, it is anticipated that an increase in research and an improved knowledge of fundamental iron biology will contribute to the development of novel techniques that are targeted at the elimination of this illness on a worldwide scale.

**Conflict de interese/Conflict of interest:** nu există/none

**Acknowledgments:** Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol/ All authors contributed equally to this article

#### Bibliografie/References

- World Health Organisation. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System 2011* Available from: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> [Accessed 5<sup>th</sup> July 2022].
- Bathla S, Arora S. Prevalence and approaches to manage iron deficiency anemia (IDA). *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;1-14. Available from: doi: 10.1080/10408398.2021.1935442. Epub ahead of print. PMID: 34096415.
- DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):319-332. Available from: doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.004. Epub 2016 Dec 8. PMID: 28189173.
- Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-39. Available from: doi: 10.1182/blood-2018-05-815944. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401704.
- Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397(10270):233-248. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(20)32594-0. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33285139.
- Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med (Lond).* 2021;21(2):107-113. Available from: doi: 10.7861/clinmed.2020-0582. PMID: 33762368; PMCID: PMC8002799.
- Ning S, Zeller MP. Management of iron deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):315-322. Available from: doi: 10.1182/hematology.2019000034. PMID: 31808874; PMCID: PMC6913441.
- Gattermann N, Muckenthaler MU, Kulozik AE, Metzgeroth G, Hastka J. The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(49):847-856. Available from: doi: 10.3238/arztebl.m2021.0290. PMID: 34755596; PMCID: PMC8941656.
- Means RT. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. *Nutrients.* 2020;12(2):447. Available from: doi: 10.3390/nu12020447. PMID: 32053933; PMCID: PMC7071168.
- Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):516-524. Available from doi 10.1016/j.ajog.2020.03.006. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32184147; PMCID: PMC7492370.
- James AH. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2021;138(4):663-674. Available from: doi: 10.1097/AOG.0000000000004559. PMID: 34623079.
- Breyman C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(6):1229-1234. Available from: doi: 10.1007/s00404-017-4526-2. Epub 2017 Sep 22. PMID: 2894009.
- Rogozńska E, Daru J, Nicolaidis M, Amezcua-Prieto C, Robinson S, Wang R, Godolphin PJ, Saborido CM, Zamora J, Khan KS, Thangaratnam S. Iron preparations for women of reproductive age with iron deficiency anaemia in pregnancy (FRIDA): a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2021;8(7):e503-e512. Available from: doi: 10.1016/S2352-3026(21)00137-X. PMID: 34171281; PMCID: PMC7612251.
- Govindappagari S, Burwick RM. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol.* 2019;36(4):366-376. Available from: doi: 10.1055/s-0038-1668555. Epub 2018 Aug 19. PMID: 30121943.
- Pavord S, Daru J, Prasanna N, Robinson S, Stanworth S, Girling J; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020;188(6):819-830. Available from: doi: 10.1111/bjh.16221. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31578718.
- Juul SE, Derman RJ, Auerbach M. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants. *Neonatology.* 2019;115(3):269-274. Available from: doi: 10.1159/000495978. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30759449.
- Flachs Madsen LR, Bülow NS, Tanvig M, Oldenburg A, Andersen LLT, Skorstengaard M, Petersen L, Ring CM, Magnusson K, Lauenborg J. [Diagnostics and treatment of iron deficiency in pregnancy]. *Ugeskr Laeger.* 2018;180(41):V03180210. Danish. Available from: PMID: 30327079.
- Igbinoza I, Berube C, Lyell DJ. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2022;34(2):69-76. Available from: doi: 10.1097/GCO.0000000000000772. PMID: 35230991.
- Pivina L, Semenova Y, Doşa MD, Dauletyarova M, Bjørklund G. Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. *J Mol Neurosci.* 2019;68(1):1-10. Available from: doi: 10.1007/s12031-019-01276-1. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30778834.
- Qian Y, Ying X, Wang P, Lu Z, Hua Y. Early versus delayed umbilical cord clamping on maternal and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(3):531-543. Available from: doi: 10.1007/s00404-019-05215-8. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31203386; PMCID: PMC6694086.
- Sundararajan S, Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Pediatr Res.* 2021;89(1):63-73. Available from: doi: 10.1038/s41390-020-0907-5. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32330927.
- Khan L. Anemia in Childhood. *Pediatr Ann.* 2018;47(2):e42-e47. Available from: doi: 10.3928/19382359-20180129-01. PMID: 29446792.
- Georgieff MK, Krebs NF, Cusick SE. The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood. *Annu Rev Nutr.* 2019;39:121-146. Available from: doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124213. Epub 2019 May 15. PMID: 31091416; PMCID: PMC7173188.
- Cusick SE, Georgieff MK, Rao R. Approaches for Reducing the Risk of Early-Life Iron Deficiency-Induced Brain Dysfunction in Children.

- Nutrients*. 2018;10(2):227. Available from: doi: 10.3390/nu10020227. PMID: 29462970; PMCID: PMC5852803.
25. Mattiello V, Sizonenko S, Baleyrier F, Bernard F, Diezi M, Renella R. Carence en fer avec et sans anémie chez l'enfant : brève mise à jour pour le praticien [Iron deficiency with and without anemia in children: a brief update for caregivers]. *Rev Med Suisse*. 2019;15(638):376-381. French. Available from: PMID: 30762998.
  26. McCann S, Perapoch Amadó M, Moore SE. The Role of Iron in Brain Development: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(7):2001. Available from: doi: 10.3390/nu12072001. PMID: 32635675; PMCID: PMC7400887.
  27. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR-3):1-29. Available from: PMID: 9563847.
  28. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040-50. Available from: doi: 10.1542/peds.2010-2576. Epub 2010 Oct 5. PMID: 20923825.
  29. Siu AL; US Preventive Services Task Force. Screening for Iron Deficiency Anemia in Young Children: USPSTF Recommendation Statement. *Pediatrics*. 2015;136(4):746-52. Available from: doi: 10.1542/peds.2015-2567. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26347426.
  30. De-Regil LM, Jefferds ME, Sylvetsky AC, Dowswell T. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(12):CD009085. Available from: doi: 10.1002/14651858.CD009085.pub2. PMID: 22161444; PMCID: PMC4547491.