

Seminarski rad: Poremećaji metabolizma gvozdja

SADRZAJ:

1. UVOD	1
2. REGULACIJA METABOLIZMA GVOZDJA.....	2
3. LABORATORIJSKI PARAMETRI KAO POKAZATELJ STANJA METABOLIZMA GVOZDJA.....	2
3.1.KONCENTRCIJA GVOZDJA.....	2
3.2 TIBC I “PROCENAT SATURACIJE” TRANSFERINA PLAZME.....	2
3.3 FERITIN PLAZME	3
4. POREMECAJI METABOLIZMA GVOZDJA.....	3
4.1 DEFICIT GVOZDJA.....	3
4.1.1 LIJECENJE	5
4.2 PREOPTERECENJE GVOZDJEM	6
4.2.1 LIJECENJE	7
5. ISTRAZIVANJA.....	8
6. ZAKLJUCAK	8
7. PRILOZI	9
8. REFERENCE	13

1.UVOD

Ukupna kolicina gvozdja u organizmu odraslog covjeka iznosi 3,5-4g. Ovo je jedan veoma toksican metal, ali se njegova toksicnost sprecava kompleksiranjem gvozdja sa proteinima. Svi proteini koji sadrze gvozdje se mogu podijeliti na: proteine koji sadrze hem i hem-vezujuce gvozdje (hemoglobin, mioglobin, citohromi i hemoproteidi) i na proteine koji ne sadrze hem, a vezuju gvozdje (feritin, transferin, flavoproteini). U ovim proteinima gvozdje ima centralnu ulogu u transportu kiseonika i energetskom metabolizmu. [1]

Gvozdje se dnevno normalnom ishranom unosi u organizam u kolicini od 10-20mg, ali se od toga apsorbuje oko 1-2 mg gvozdja (10-15% od ukupno unijetog gvozdja) i isto toliko izgubi. Kod zena se gvozdje dodatno gubi tokom menstrualnog ciklusa. Apsorpcija gvozdja se odvija na nivou duodenuma i proksimalnog jejunuma. Gvozdje unijeto hranom moze se apsorbovati na dva nacina: kao gvozdje vezano za hem i kao nehem gvozdje. Gvozdje vezano za hem nalazi se u mesu kao sastavni deo hemoproteina: hemoglobina i mioglobina [2] . Ne-hem gvozdje je prisutno u hrani kao Fe^{+3} . Da bi se apsorbovalo, nehem gvozdje se redukuje u Fe^{+2} na dva nacina: neenzimski, pod dejstvom zeludacne kiseline i redukujucih supstanci prisutnih u hrani, poput askorbinske kiseline ili enzimski, dejstvom duodenalne citohrom b-reduktaze. [3]

Gvozdje se u krvnoj plazmi transportuje vezano za apotransferin, β_1 -glikoprotein. Ovaj protein sintetise jetra i svaki molekul apotransferina je sposoban da veze dva atoma feri jona. [1] Gvozdje se u sastavu TF prenosi do ciljnih tkiva koja moraju da poseduju specifican receptor na površini svojih celija, transferinski receptor 1. U uslovima niske koncentracije serumskog gvozdja povecava se nivo ekspresije transferinskog receptora na membranama celija ciljnih tkiva i obrnuto, cime je TFR1 odgovoran za homeostazu gvozdja na nivou celije. Novija istrazivanja su pokazala da pored TF postoje i drugi transporteri gvozdja poput H proteina i njegovog receptora, kalcijumovih kanala na kardiomiocitima i izoferitina. [4]

Ovako transportovano gvozdje se skladišti, a hepatociti i celije retikuloendotelnog sistema, poput makrofaga i monocita, predstavljaju glavne celije za skladištenje gvozdja u ljudskom organizmu. Gvozdje, oslobođeno iz endozoma, u celiji ima trojaku sudbinu: moze da bude

uskladišteno u sastavu proteina feritina; može da bude iskorisceno u metaboličkim putevima (poput sinteze hema u mitohondrijama) ili može da bude transportovano iz ćelije preko transportera feroportina 1. Feritin (FT) je glavni protein odgovoran za skladištenje gvozdja, prije svega u tkivima i organima koji vrše sintezu hemoglobina i drugih hemoproteina. Oko 80% gvozdja prisutnog u ljudskom organizmu koristi se u eritroblastima za sintezu hemoglobina. [5]

2. REGULACIJA METABOLIZMA GVOZDJA

Ljudski organizam poseduje nekoliko mehanizama odgovornih za regulaciju metabolizma gvozdja. Znamo da ne postoji fizioloski put ekskrecije gvozdja iz organizma tako da apsorpcija gvozdja mora da bude regulisana da odgovara dnevnim gubicima. U slučaju nedostatka gvozdja u organizmu, gotovo sva količina apsorbovanog gvozdja predaje se apotransferinu u cirkulaciji, a uskladišteno gvozdje se oslobadja iz svojih depoa. S druge strane, u uslovima viska gvozdja dolazi do intenzivnijeg skladištenja usled povećane sinteze feritina, dok se veoma male količine gvozdja predaju skoro potpuno zasiceenom transferinu. Visak gvozdja koji se nalazi u sastavu feritina enterocita gubi se njihovom deskvamacijom. Svi ovi mehanizmi su veoma strogo regulisani, kako na sistemskom, tako i na ćelijskom nivou.[6]

3. LABORATORIJSKI PARAMETRI KAO POKAZATELJ STANJA METABOLIZMA GVOZDJA

3.1. KONCENTRACIJA GVOZDJA

Koncentracija gvozdja ima malu vrijednost u procjeni metabolizma gvozdja u organizmu. Koncentracija gvozdja kod odraslih osoba muskog pola je 10-20% veca nego kod osoba zenskog pola. Mnoge hronicne bolesti, posebno hronicne inflamatorne bolesti, kao i neoplazme, pracen su smanjenjem koncentracije gvozdja u plazmi zbog smanjenog preuzimanja gvozdja iz depoa, pri čemu je koncentracija gvozdja u depovima često povećana. Takođe, u toku akutnog oštećenja hepatocita povećano oslobađanje feritina iz jetre u krvnu plazmu, može dovesti do tranzitornog povećanja koncentracije gvozdja u plazmi. Otuda je koncentracija gvozdja vrlo slab pokazatelj zaliha gvozdja u organizmu.[1]

3.2. TIBC I "PROCENAT SATURACIJE" TRANSFERINA PLAZME

Kod zdravih osoba procenat saturacije transferina gvozdjem iznosi 20-40%. Ukoliko procenat saturacije iznosi 16% eritrooeza opada zbog smanjenja kapaciteta raspolozivog gvozdja u depoima, dok saturacija manja od 10% ukazuje na deficit gvozdja u organizmu. U uslovima nedostatka gvozdja u depoima, opada i koncentracija gvozdja u krvnoj plazmi, dok vrijednost TIBC raste (zbog povecanje sinteze apotransferina) i ovo predstavlja bolji indikator nedostatka gvozdja nego njegova niska koncentracija sama po sebi. U uslovima preopterecenosti gvozdjem imamo snizenje vrijednosti TIBC, a koncentracija gvozdja u plazmi raste.[1]

3.3. FERITIN PLAZME

Kod zdravih osoba feritin se u formi apotransferina nalazi u koncentraciji oko 100µg/l. Kod deficit gvozdja koncentracija feritina opada, a koncentracija feritina manja od 12µg/l ukazuje na kompletno odsustvo gvozdja u depoima. U stanjima preopterecenosti gvozdjem, kao sto je idiopatska hemohromatoza, koncentracija feritina raste i moze da iznosi 500-5000µg/l. Do porasta feritina moze da dodje iako nemamo povecanje gvozdja u depoima i javlja se zbog nekih patoloskih stanja. Do porasta koncentracije feritina u plazmi dolazi u toku akutnog virusnog hepatitisa, hronicnih infekcija i zapaljivih procesa. Takodje do povecanja koncentracije moze doci i usled malignih oboljenja, blokiranja eritropoeze, inflamacije i proizvodnje tumorskih tijela. Zbog ovoga se u tumacenju povecane koncentracije feritina moraju uzeti u obzir svi cinici koji mogu izazvati porast feritina u plazmi.[1]

4. POREMECAJI METABOLIZMA GVOZDJA

Poremećaji metabolizma gvozdja grubo mogu da se podijele na: poremećaje nastale usled povecanog sadržaja gvozdja u organizmu i na poremećaje usled nedostatka gvozdja.

4.1. DEFICIT GVOZDJA

Uzroci koji dovode do deficita gvozdja mogu se podijeliti na:

I Neadekvatni unos gvozdja ili smanjena apsorpcija :

- malapsorpcija
- ahlorhidrija
- steatoreja
- resekcija veceg dijela zeluca i tankog crijeva

II Povecan gubitak gvozdja

- gubitak krvi (intestinalno krvarenje, menoragija, intestinalni maligni tumori)

III Pojacane potrebe za gvozdjem :

- trudnoca

IV Kombinacija ovih uzoraka [1]

Anemije izazvane deficitom gvozdja spadaju u vrstu hipohromnih mikrocitnih anemija. Niska koncentracija feritina u plazmi pracena smanjenim procentom saturacije transferina, siguran je pokazatelj deficit gvozdja u orgnizmu. Ljudi koji imaju ovu vrstu anemije (sideropenijska) imaju uglavnom veoma malo simptoma. Ozbiljnost ovih simptoma zavisi od toga koliko brzo se anemija razvija. Najcesci simptomi su: umor, nedostatak energije, pospanost, otezana koncentracija, teze obavljanje dnevnih zadataka, kratak dah, blijed izgled, a manje cesti simptomi su: glavobolja, izmijenjen osjecaj ukusa, guitak kose, otezano gutanje, otvorene rane u uglovima usana. Ova vrsta anemija moze da se javi i kao posledica bolesti kao sto su : reumatoidni artritis, hronicne bolesti bubrega i u toku hronicnih infekcija. Anemija u hronicnim bolestima nastaje kod dugotrajnih zapaljenskih procesa, kada se proizvode visoki nivoi interleukina 6 (IL6), sto dovodi do povecane sinteze hepcidina i posledicno do smanjene apsorpcije i smanjenog otpustanja uskladistenog gvozdja. [7]

Do ove vrste anemije moze da dovede i genetski poremecaj. IRIDA (iron refractory iron deficiency anemia) je genetski poremecaj koji se karakterise kongenitalnom i hipohromnom anemijom, niskim procentom saturacije transferina, slabim odgovorom na oralnu upotrebu gvozdja i abnormalnim iskoriscavanjem gvozdja nakon parenteralne

upotrebe. IRIDA nastaje zbog varijacije na TMPRSS6 genu koji dovodi do neograničene produkcije hepcidina. Najveći broj pacijenata koji boluju od ovog poremećaja su žene. Godine u kojima se javlja, ozbiljnost bolesti i odgovor na suplemente gvozdja variraju od osobe do osobe. Neobican, redji oblik ove bolesti se javlja kod žena u postmenopauzi i pracen je deficijencijom androgena koja dovodi do nepravilne reutalizacije gvozdja i jedini nacin na koji se lijeci je supstituciona terapija androgenima. [8]

4.1.1.LIJECENJE

Oralne soli gvozdja su najekonomicniji i najefikasniji nacin lijecenja sideropenijske anemije. Postoje vise vrsta ovih soli, ali najkoriscenija je gvozdje-sulfat. Tipicna pocetna doza je 60 mg elementarnog Fe (npr. u obliku 325 mg FeSO_4) koja se daje 1–2×/dan, obicno 30min prije jela. Veće doze se još slabije apsorbuju, ali povećavaju neželjena dejstva, posebno opstipaciju. Da bi se poboljšala apsorpcija, pacijenti treba da izbjegvaju kafu i čaj i takodje da uzimaju vitamin C u obliku tablete od 500mg. Parenteralna primjena Fe postize iste terapijske efekte kao i oralna, ali izaziva neželjena dejstva. Stoga je rezervirana za bolesnike koji ne podnose ili ne žele uzimati peroralne preparate Fe ili one koji stalno gube znatne količine krvi. Dozu parenteralnog Fe određuje hematolog. Oralnu ili parenteralnu terapiju treba nastaviti ≥6 mjeseci nakon normalizovanja Hb radi popunjavanja tkivnih depoa.

Auryxia (gvozdje-citrat) je dobio FDA odobrenje za koriscenje u terapiji sideropenijske anemije u novembru ove godine. Svaka tableta sadrzi 210mg gvozdja. Odobrenje je bazirano na rezultatima dvostruko slijepe treće faze klinickog ispitivanja koje je sprovedeno tokom 24 nedelje na 234 osobe. Ucesnici ispitivanja su imali nivo hemoglobina izmedju 9-11.5 g/dl. Startna doza ispitivanja je bila 3 tablete dnevno uz obrok, dok je maksimalna bila 5 tableta na dan. Tokom istrazivanja pacijenti nisu smjeli da uzimaju IV ili oralno gvozdje. Oni pacijenti koji su uzimali gvozdje citrate su pokazali znacajno povecanje nivoa hemoglobina od <1g/dl.

Neki od ostalih znacajnih lijekova su: Feosol, Feratab, INFeD, Venofer (kod pacijenata sa hronicnom bolešcu bubrega), Injectafer (za parenteralnu primjenu). [8]

4.2.PREOPTERECENJE GVOZDJEM

Uzroci preoptercenja gvozdjem su:

I Povecana intestinalna apsorpcija gvozdja:

- hereditarna idiopatska hemohromatoza
- akutno ili hronicno trovanje gvozdjem (Bantu sideroza)
- anemije s ubrzanom, ali neefikasnom hematopoezom (hronicna hemoliticka anemija, talasemije, sideroblasticne anemije)

II Povecan parenteralni unos gvozdja:

- ucestale transfuzije krvi (posebno u sklopu tretmana talasemija)
- nekontrolisano lijecenje gvozdje deficitarnih anemija parenteralnim putem
- parenteralni unos gvozdja kod urođenog nedostatka transferina. [1]

Kada se vise gvozdja unosi u organizam bilo preko digestivnog sistema ili parenteralno, visak gvozdja se gomila u tkivima, s ozbirom da za ovaj metal ne postoji efikasan put eliminacije iz organizma. Kada u depoima gvozdja ima dosta hemosiderina govorimo o hemosiderozi. Hemosideroza oznacava povecanje stabilne forme gvozdja najcesce u retikuloendotelnim celijama, redje u parenhimnim celijama organa koji deponuju gvozdje. Ona nije uvijek udružena sa povecanjem sadržaja gvozdja u depoima, vec moze biti prisutna i kao lokalni fenomen. [1]

Medjutim, kada je porast deponovanog gvozdja udružen sa funkcionalnim ostecenjem tkiva, govorimo o hemohomatozi. Najcesce preopterećenost gvozdjem sa posledicnim ostecenjem parenhimnih organa nastaje kod pacijenata sa hereditarnom hemohromatozom koju karakterise povecana intestinalna apsorpcija gvozdja i pri normalnom unosu gvozdja. Ova bolest nastaje nasledjivanjem para abnormalnih gena od oba roditelja. Do sada su poznate dvije mutacije gena koje su povezane sa hereditarnom hemohromatozom: mutacija na C282Y genu i mutacija na H63D genu. Ljudi koji imaju ranu hemohromatozu nemaju

simptome i najcesce nisu svjesni svog stanja. Na bolest se moze sumnjati kada se u rutinskim testovima krvi pronadje povisen nivo gvozdja. Kod muskaraca, simptomi se uglavnom jalcaju izmedju 30-50 godine zivota. Jedan od simptoma je tamnjenje kože prouzrokovano taloženjem gvozdja. Iz razloga sto zene gube gvozdje menstrualnim ciklusom, kod njih se simptomi javljaju 15-20 godina kasnije. Rani simptomi ove bolesti su: umor, slabost, bol u zglobovima, bolovi u stomaku, gubitak tezine, dok se kasnije mogu javiti artritis, diabetes, abnormalnosti srca. Dijagnoza ove bolesti se tesko postavlja. Vrse se analize krvi (povisene koncentracije gvozdja), zatim testovi funkcije jetre, testovi mutacije gena i biopsija jetre.[9]

Opisane su i stecene hemosideroze uzrokovane ishanom. Kod crnaca (Bantu plemena) u Juznoj Africi cesto nastaje Bantu-sideroza zbog unosa velike kolicine gvozdja hranom koja se priprema u gvozdenim posudama, te se unos gvozdja povecava 4 do 5 puta u odnosu na normalni. Kontrola apsorpcije postaje insuficijentna, sto dovodi do preopterecenja organizma gvozdjem. U vecini slucajeva kod ove i slicnih stecenih hemosideroza gvozdje se nalazi samo u retikuloendotelijalnim celijama jetre dok druga tkiva nisu ostecena.[1] Oko 10% ove populacije pati od Bantu sideroze i cesce se javlja kod muskaraca nego kod zena. Simptomi variraju od osobe do osobe, ali najcesci su: hepatomegaliya, disfunkcija jetre, ciroza, diabetes koji se javlja zbog akumulacije gvozdja u pankreasu, osteoporoza, hepatocelularni karcinom. Pored ishrane, do ove bolesti dolazi zbog mutacije SLC40A1 gena, koji kodira ferroportin, ali ova abnormalnost se javila kod malog broja osoba oboljelih od Bantu-sideroze. Zato se smatra da do ove bolesti dovodi kombinovani efekat ishrane i promjena u ferroportinu. Povecana kolicina hepaticnog gvozdja je tipicno povezana sa saturacijom feritina vecom od 700pg/l i saturacijom transferina vecom od 55%. Povecano hepaticno gvozdje dovodi do oksidativnog stresa tako sto ometa redoks balans celije, sto ostecuje DNK, protein, hepatocyte i lipide. Smatra se da povecana lipidna peroksidacija dovodi do hepatoceularnog karcinoma. [10]

4.2.1.LIJECENJE

Tretman izbora za hemohromatozu je flebotomija. Flebotomija je uklanjanje krvi iz tijela i cilj joj je da se nivo gvozdja vrati na normalu. U pocetku uzima se oko 470ml krvi jednom ili

dva puta sedmicno, a nakon sto se nivo gvozdja unormali, flebotomija se izvodi jednom na 2-4 mjeseca da bi se koncentracija gvozdja zadrzala na normalu. Pored flebotomije, mogu se koristiti i neki lijekovi (posebno za pacijente sa cirozom jetre i srcanom isuficijenci za smanjivanje koncentracije gvozdja kao sto su: Deferoxamine (Desferal), Exjade (Deferasirox), Ferriprox (Deferiprone). [11]

5.ISTRAZIVANJA

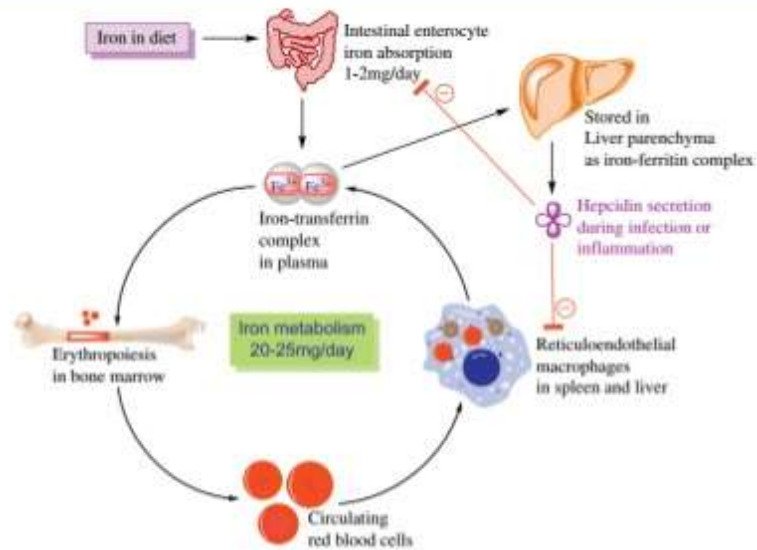
Postoji veliki broj dokaza da je gvozdje povezano sa kognitivnim, senzornomotornim i socio-emocionalnim razvicem i funkcionisanjem ljudi, zato sto je razvoj CNS zavistan od enzima i proteina koji sadrze gvozdje. Nedostatak gvozdja u ranom zivotu moze dovesti do brojnih mentalnih poremećaja. Gvozdje ucestvuje u funkcionisanju neurotransmitera, dopamina, serotonina i norepinefina. In vivo studije mikrodijalize izvršene koriscenjem pacova i miseva sa nedostatkom gvozdja demonstrirali su da oni imaju deficite u intracelularnim koncentracijama dopamina i dopaminskog transportera, a kolicine su varirale zavisno od regije mozga. Nakon sto je ovo dokazano, izvršena je studija na ljudima kako bi se dokazalo da je nedostatak gvozdja povezan sa mentalnim poremećajima i kod ljudi. Studija je vršena 1996-2008 godine na djeci i adolescentima koji su imali anemiju uzrokovanu nedostatkom gvozdja. Od 2957 ispitanika, od kojih je bilo 1060 dječaka i 1897 djevojčica, 8 je bolovalo od sizofrenije, 13 od bipolarnog poremećaja, 45 od anksioznosti, 48 od depresije, 75 od mentalne retardacije, a 154 ispitanika je pokazalo kasniji razvoj. Trenutno se vrše ispitivanja kako bi se objasnio tajan mehanizam kojim nedostatak gvozdja dovodi do mentalnih poremećaja. [12]

6.ZAKLJUCAK

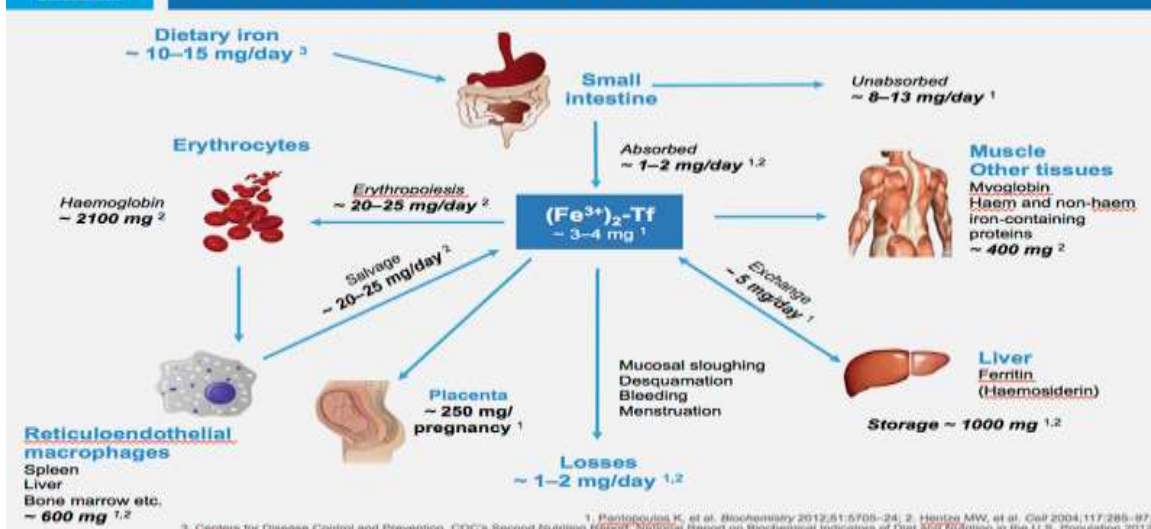
Poremećaji metabolizma gvozdja, pogotovo njegova deficijencija se u narodu olako shvata. Gvozdje predstavlja vazan oligoelement za ljudski organizam. Ono ima ključnu ulogu u ljudskom organizmu kao kofaktor mnogih proteina u ciji sastav ulazi i samim tim

poremećaji u njegovom organizmu mogu da dovedu do mnogih drugih problema. Zato svakom poremećaju u metabolizmu gvozdja treba pristupiti sa ozbiljnošću i treba ga liječiti prije nego što dovede do drugih problema.

Iron metabolism



Iron distribution in healthy adults



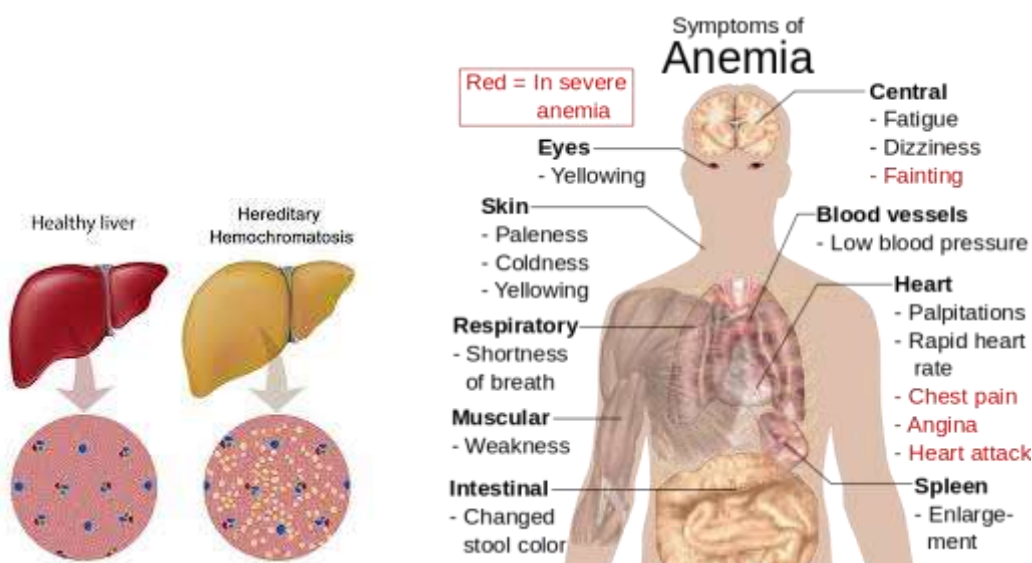
¹ Pentopoulos K, et al. Biochemistry 2012;51:5705-24; ² Hentze MW, et al. Cell 2004;117:285-97; ³ Centers for Disease Control and Prevention. CDC's Second Nutrition Report. National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population 2012

Laboratorijski pokazatelji u stanjima poremećaja metabolizma gvozdja

OBOLJENJE	KONC SERUMSKOG GVOZDJA	TBIC	UIBC	% SATURACIJE TRANSFERINA	FERITIN
HEMOHROMATOZA	VISOKA	NIZAK	NIZAK	VISOKA	VISOK
TROVANJE FE	VISOKA	NORMALAN	NIZAK	VISOKA	NORMALAN
ANEMIJA USLED NISKOG NIVO SERUMSKOG GVOZDJA	NISKA	VISOK	VISOK	NISKA	NIZAK
ANEMIJE U HRINICNIM BOLESTIMA	NISKA	NIZAK	NORMALAN/NIZAK	NISKA	NORMALAN/VISOK
HEMOLITICKA ANEMIJA	VISOKA	NORMALAN/NIZAK	NORMALAN/NIZAK	VISOKA	VISOK
SIDEROBLASTNA ANEMIJA	NORMALNA/VISOKA	NORMALAN/NIZAK	NORMALAN/NIZAK	VISOKA	VISOK

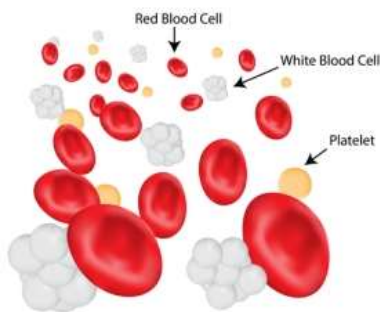
Laboratorijski pokazatelji metabolizma gvozdja

Laboratorijski pokazatelj metabolizma gvozdja	Znacaj testa za procjenu metabolizma gvozdja
Kompletna krvna slika; Koncentracija hemoglobina	-
Koncentracija serumskog gvozdja	Veoma slab pokazatelj sadržaja gvožđa u organizmu
TIBC; Procenat saturacije transferina	Mera kapaciteta vezivanja gvožđa za transferin
UIBC	Mera ukupnog transferina koji nije zasicen gvozdjem
Koncentracija transferina	Diferencijalna dijagnoza anemija
Transferinski receptor	Pokazatelj potrebe za gvozdjem
Feritin	Mera depoa unutarcelijskog gvozdja i najbolji pojedinačni pokazatelj sadržaja gvozdja
Ostalo: Periferni razmaz krvi, broj retikulocita prisustvo hemosiderinurije, prisustvo hemoglobinurije, elektroforeza hemoglobina, merenje nivoa α_2 i fetalnog hemoglobina, merenje sadržaja retikulocitnog hemoglobina, analiza stolice, aspiracija kostne srži	U cilju postavljanja dijagnoze specifičnih oboljenja udruženih sa poremećajem metabolizma gvozdja

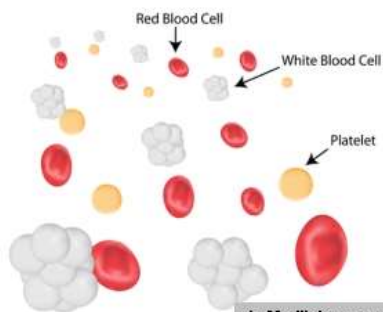


Anemia

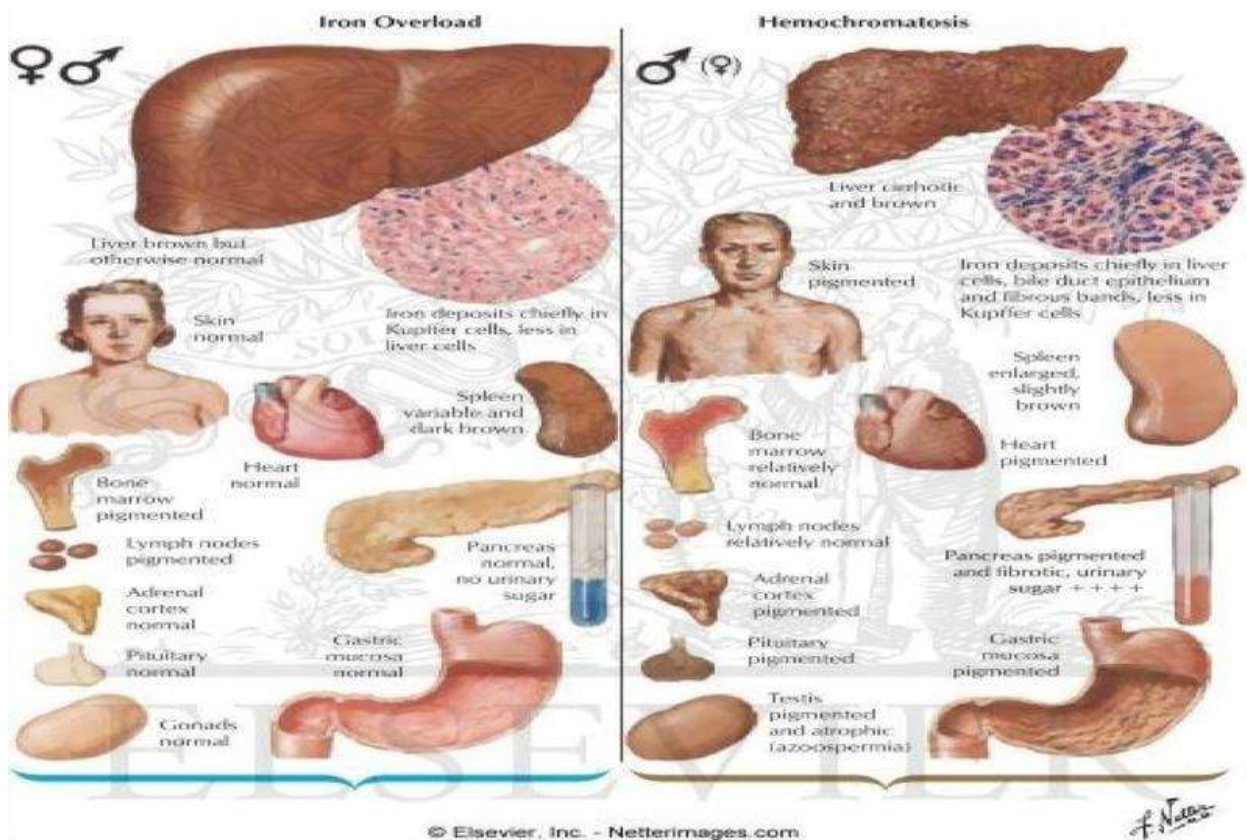
Normal



Anemia



via Medlicker.com



8. Reference:

1. Biohemija (D. Kovacevic, G. Bjelakovic, V. Djordjevic, J. Nikolic, D. Pavlovic) 2006
2. San Martin CD, Garri C, Pizarro F, Walter T, Theil EC, Núñez MT. Caco-2 intestinal epithelial cells absorb soybean ferritin by mu2 (AP2)-dependent endocytosis. J Nutr. 2008
3. Sharp PA. Intestinal iron absorption: regulation by dietary & systemic factors. Int J Vitam Nutr Res Int Z Für Vitam- Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr. 2010
4. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. Int J Biochem Cell Biol. 2001
5. Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis. 2015
6. Edison ES, Bajel A, Chandy M. Iron homeostasis: new players, newer insights. Eur J Haematol. 2008
7. Clark SF. Iron deficiency anemia. Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr. 2008
8. <https://emedicine.medscape.com/article/202333-overview#a6>
9. <https://www.medicinenet.com/iron overload/article.htm#what are the symptoms and signs of hemochromatosis>
10. https://en.wikipedia.org/wiki/African_iron_overload#Symptoms
11. <http://hemochromatosishelp.com/hemochromatosis-treatment/>
12. <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-13-161>