

Żelazne zapasy - komu w XXI wieku grozi niedobór żelaza? *Iron stores - Who is at risk of iron deficiency in 21st century?*

Ewelina Gowin, Wanda Horst-Sikorska

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Niedobór żelaza jest najpowszechniej występującym niedoborem pokarmowym. Szacuje się, że około 1,5-1,8 mld osób na świecie ma niedokrwistość z niedoboru żelaza, a niedobór żelaza według danych WHO dotyczy 5% populacji, 20% kobiet miesiączkujących i 30-40% dzieci w krajach rozwiniętych. Najczęstszym powodem jest nieprawidłowa dieta. Inne przyczyny to zaburzenia wchłaniania, utrata krwi i przewlekłe stany zapalne. Niedokrwistość z niedoboru żelaza jest końcowym stadium niedoboru żelaza. Główne objawy to osłabienie, błądź powłok, wypadanie włosów, zapalenie języka i kąćków ust. Badanie skryningowe w kierunku wykrycia niedoboru stanowi morfologia krwi oraz oznaczenie stężenia ferrytyny. Zalecaną metodą leczenia jest suplementacja doustna siarczanem żelaza w dawce 200 mg/dobę, u dzieci stosuje się 4 mg Fe/kg masy ciała. W przypadku nietolerancji lub niepowodzenia terapii doustnej stosuje się leczenie parenteralne. Leczenie kontynuuje się 6-8 tygodni po wyrównaniu parametrów hematologicznych.

Antidotum w sytuacji zatrucia żelazem jest deferoksamina (100 mg wiąże 9,3 mg żelaza). Profilaktyczna suplementacja żelaza w populacjach narażonych na występowanie niedokrwistości może poprawić stan zdrowia. Rolą lekarzy i farmaceutów jest identyfikacja pacjentów z grup ryzyka, zalecanie stosowania suplementacji w dawkach profilaktycznych oraz przede wszystkim edukacja na temat sposobu przyjmowania żelaza i jego interakcji z pożywieniem i innymi lekami. (*Farm Współ 2010; 3: 139-146*)

Słowa kluczowe: niedobór żelaza, niedokrwistość mikrocytarna, suplementy

Summary

Iron deficiency is the most prevalent nutritional deficiency. It is estimated that about 1,5-1,8 bn people in the world suffer from iron deficiency anaemia and iron deficiency affects 5% of population, 20% menstruating women and 30-40% children in developed countries. The most common reason is inadequate iron intake. Other reason is low absorption or increased losses. Anaemia is the final stage of iron deficiency. Main symptoms are weakness, fatigue, palor, glossitis. Measurement of hemoglobin or hematocrit is a commonly used method to screen for anemia. A low serum ferritin confirms iron deficiency. The most common therapy is iron oral supplements 200 mg per day, 4 mg/kg in children. In case of oral treatment failure, parenteral route is used, treatment is administered for 6-8 weeks after correction of anemia. Preventive iron supplements in people at risk of deficiency may increase their health. Physicians and pharmacist are responsible for identification patient at risk of anemia, offering supplements and patients' education about healthy diet. (*Farm Współ 2010; 3: 139-146*)

Keywords: iron deficiency, microcytary anaemia, supplements

Wstęp

Niedobór żelaza jest najpowszechniej występującym niedoborem pokarmowym [1-3]. Jednocześnie żelazo to pierwiastek, którego nadmiar w organizmie prowadzi do ciężkiego uszkodzenia narządów lub nawet do śmierci. Najczęstszą konsekwencją niedoboru żelaza jest niedokrwistość. Szacuje się, że około 1,5-1,8 mld osób na świecie ma niedokrwistość z niedoboru żelaza, a niedobór tego pierwiastka według danych WHO dotyczy 5% populacji, 20% kobiet miesiączkujących i 30-40% dzieci w krajach rozwiniętych [2]. W krajach rozwijających się odsetki te są znacznie wyższe. Nie należy utożsamiać niedoboru żelaza z niedokrwistością. Niedokrwistość jest stanem niedoboru, w którym wyczerpaniu uległy zapasy żelaza. Według danych europejskich około 10-40% osób z niedoborem żelaza ma niedokrwistość. Zatem prawidłowe wyniki morfologii nie wykluczają niedoboru żelaza [1].

Fizjologia żelaza

Zawartość żelaza w organizmie wynosi przeciętnie 2,3 g u kobiet (42 mg/kg) i 3,8 g u mężczyzn (50 mg/kg). Z tego 70% jest żelazem aktywnym. Wchodzi ono w skład hemoglobiny, mioglobiny oraz enzymów takich jak cytochromy, katalazy, peroksydazy. Żelazo jest wchłanianie z pożywienia w jelicie cienkim w ilości około 1-2 mg dziennie. Kontrola stężenia żelaza w organizmie odbywa się tylko na poziomie wchłaniania. Proces ten jest zależny od wielkości zapasów żelaza w organizmie. W stanach niedoboru oraz nasilonej erytropoezy dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów żelaza na enterocytach. Organizm człowieka nie ma możliwości aktywnego wydalania żelaza z organizmu. Jest ono tracone głównie z kałem wraz ze złuszczającymi się komórkami (1 mg). Żelazo z erytrocytów jest ponownie wykorzystywane. Silne właściwości redox żelaza sprawiają, że choć pierwiastek ten niezbędny jest do życia, może być również niebezpieczny. Wolne jony żelaza mogą powodować peroksydację lipidów, uszkodzenie DNA. Dlatego organizm człowieka posiada szereg systemów białkowych umożliwiających bezpieczny transport i magazynowanie tego składnika (hepcydyna, ferrytyna i transferyna) [4,5].

Rola żelaza w organizmie

Główną rolą żelaza w organizmie jest uczestnictwo

w transporcie tlenu przez hemoglobinę.

Pełni ono także rolę w regulacji czynności układu nerwowego, poprzez wpływ na wrażliwość receptorów dopaminergicznych, mielinizację osłonek nerwowych, produkcję neuroprzekazników (dopaminy, serotoniny, noradrenaliny). Żelazo jest niezbędne do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego - wspomaga obwodową proliferację limfocytów T oraz poprzez generowanie wolnych rodników wspomaga obronę przeciwbakteryjną [5,6].

Przyczyny niedoboru

Można wyróżnić trzy główne przyczyny niedoboru żelaza: niedobór w diecie, zaburzenia wchłaniania oraz utrata krwi [5]. Najczęstszą przyczyną są niedobory żelaza w diecie. Główny powód to dieta bezmięсна - z wyboru (wegetarianizm) lub - z ubóstwa (mieszkańcy krajów rozwijających się) [3]. Dzielne zapotrzebowanie na żelazo wynosi 1-2 mg, a w ciąży zwiększa się do 6 mg. Dieta prehistoryczna była bogata w żelazo, głównie dzięki dużej zawartości mięsa oraz naturalnemu wzbogacaniu spowodowanemu obecnością zanieczyszczeń oraz używaniem glinianych naczyń. Współczesny sposób odżywiania często nie zapewnia odpowiedniej podaży żelaza. Żywność wysokoprzetworzona, oczyszczona, dodatek substancji konserwujących utrudnia wchłanianie żelaza. Donoszone niemowlę posiada zapasy żelaza na pierwsze 4-6 miesięcy życia. Po tym okresie należy zadbać o odpowiedni skład diety. Żelazo z mleka kobiecego jest bardzo dobrze przyswajalne, natomiast w przypadku podawania mleka modyfikowanego należy zawsze wybierać formuły wzbogacane w żelazo. Mleko krowie nie jest dobrym źródłem żelaza, a duża zawartość wapnia osłabia wchłanianie żelaza także z innych posiłków. Dlatego nie jest zalecane dla dzieci do 12 miesiąca życia.

Z uwagi na skomplikowany proces wchłaniania żelaza, wysoka zawartość żelaza w produkcie nie oznacza zawsze, że jest on dobrym źródłem tego pierwiastka. Biodostępność żelaza zależna jest od szeregu czynników. Zależy od stanu gospodarki żelazem danego organizmu, zawartości żelaza w produkcie oraz obecności czynników hamujących i wspomagających wchłanianie.

Przeciętnie zdrowy człowiek jest w stanie przyswoić 10-15% spożywanego żelaza - około 6% dla mężczyzn i 13% dla kobiet, z uwagi na mniejsze zapasy żelaza [5]. Istotna jest także postać żelaza.

Dla celów praktycznych produkty żywnościowe podzielono na trzy klasy w zależności od biodostępności żelaza. Dieta z biodostępnością żelaza 5% nie pozwala na utworzenie zapasów żelaza (powszechna w krajach rozwijających się), dopiero dieta z 15% przyswajalnością żelaza pozwala na stworzenie zapasów około 120 mg [7]. Dieta mieszkańców krajów rozwiniętych cechuje się 12-15% przyswajalnością.

Dotychczas zidentyfikowano szereg substancji hamujących wchłanianie żelaza, np. błonnik, fityniany, szczawiany, wapń, cynk ograniczają przyswajanie żelaza. Czynniki ułatwiające wchłanianie żelaza to witamina C (zarówno naturalna, jak i syntetyczna), obecność mięsa, produkty fermentowane, kwas mlekowy zawarty np. w kapuście kiszzonej. Niedobór witaminy A jest czynnikiem hamującym wykorzystywanie żelaza z jego rezerw. Żelazo hemowe w mniejszym stopniu wchodzi w interakcje z pożywieniem, wchłania się w 15 do 35%, 2-3 razy lepiej niż niehemowe. Jedynie wapń osłabia jego wchłanianie. Żelazo niehemowe jest bardzo wrażliwe na obecność innych substancji i wchłaniane jest tylko w 2-20%.

Proces wchłaniania żelaza odbywa się głównie w jelicie cienkim, a jego zaburzenia rzadko są przyczyną izolowanych niedoborów żelaza. Dlatego procesy chorobowe dotyczące tego odcinka przewodu pokarmowego takie, jak: celiakia, choroba Leśniowskiego-Crohna mogą prowadzić do niedoborów [8]. Znacznie częściej występujące nieswoiste zapalenia jelit, rak jelita grubego nie ograniczają wchłaniania żelaza. Towarzysząca im niedokrwistość ma cechy niedokrwistości chorób przewlekłych.

Kolejną przyczyną jest utrata krwi, zarówno nagła utrata znacznych ilości (obfite krwawienie miesięczne, stan po krwotoku, przewlekłe krwawienie z przewodu pokarmowego, urazy). W trakcie porodu utrata żelaza wynosi około 1 g, natomiast krwawienie miesiączkowe to utrata 10-30 mg Fe/miesiąc. W przypadku nagłej utraty dużej objętości krwi, po podaniu preparatów krwiopochodnych, zawsze należy uzupełnić zapasy żelaza.

Osobnym zagadnieniem jest stan tzw. czynnościowego niedoboru żelaza. Doprowadzają do niego przewlekłe stany zapalne i choroby rozrostowe. W odpowiedzi na proces zapalny dochodzi do przemieszczenia żelaza z puli transportowej do puli magazynowej. Jest to naturalny mechanizm obronny. Zmniejszenie stężenia żelaza zwiększa efektywność mechanizmów bakteriobójczych, a także hamuje roz-

wój drobnoustrojów poprzez ograniczanie im dostępu do żelaza. W takich przypadkach suplementacja żelaza jest bezcelowa. Infestacja pasożytnicza, zakażenie *H. pylori* zwiększa ryzyko niedokrwistości z niedoboru żelaza [9].

Źródła żelaza

Najlepszym źródłem żelaza są: mięso, ryby oraz owoce morza. Zawarte w nich żelazo hemowe jest bardzo dobrze wchłaniane. Białka mięsa mają korzystny wpływ na wchłanianie żelaza, nie tylko w nim zawartego, ale także spożywanego równocześnie żelaza niehemowego. W populacjach spożywających dużo mięsa, rzadko spotyka się niedobory żelaza. Soja jest bogata w żelazo, jednak ze względu na dużą zawartość fitynianów jest ono trudno wchłaniane. Proces fermentacji natomiast sprawia, że produkty sojowe, takie jak pasta miso, sos sojowy są dobrym źródłem żelaza i ułatwiają wchłanianie żelaza z innych produktów.

Dieta współczesna bogata w tłuszcze, węglowodany charakteryzuje się małą zawartością żelaza. Z drugiej strony wiele produktów zaliczanych do tzw. zdrowej żywności poprzez wysoką zawartość błonnika, polifenoli i fitynianów również zaburza wchłanianie żelaza. Pieczywo pełnoziarniste jest dobrym źródłem żelaza, o ile wyrasta w naturalny sposób, ponieważ długotrwała fermentacja umożliwia rozkład fitynianów. Płatki owsiane zawierają bardzo dużo błonnika wiążącego żelazo, działanie to można osłabić poprzez dodatek witaminy C lub kilkugodzinne namaczanie płatków.

Wpływ na wchłanianie żelaza z posiłku mają takie czynniki, jak napój spożywany do posiłku (herbata kawa), dodatek przypraw (oregano), owoców bądź warzyw. W powszechnej świadomości panuje fałszywe przekonanie o leczniczym działaniu czerwonego wina w przypadku niedokrwistości. Niestety, obecność polifenoli utrudnia wchłanianie żelaza. Podobnie jest ze szpinakiem, który tak jak inne warzywa liściaste, jest bogaty w żelazo, ale zawarte w nim szczawiany ograniczają jego przyswajalność.

Grupy ryzyka niedoboru żelaza

W badaniu amerykańskim wykazano, że dieta tylko 25% młodych dziewcząt i kobiet pokrywa dzienne zapotrzebowanie na żelazo. W przypadku mężczyzn jest odwrotnie. Szacuje się, że niezależnie od wieku,

aż 85% z nich spożywa wystarczającą ilość żelaza [10]. Ciąża jest stanem zwiększonego zapotrzebowania na składniki mineralne. Zapobieganie niedoborom jest bardzo ważne dla kobiet w wieku rozrodczym. Suplementacja żelaza ma pozytywny wpływ nie tylko na ich stan zdrowia, ale także na rozwój potomstwa. W Stanach Zjednoczonych zaraz po II wojnie światowej wprowadzono suplementację wapnia i żelaza dla kobiet ciężarnych. Niedobór żelaza w tym okresie wiąże się z niską masą urodzeniową dziecka, zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego, sprzyja komplikacjom poporodowym. Utrata krwi w trakcie porodu, przy braku rezerw żelaza na odtworzenie strat krwi, doprowadza do niedokrwistości, która często wymaga przetoczenia krwi.

Kolejną grupą narażoną na niedobory są sportowcy. Osoby intensywnie trenujące mają większe zapotrzebowanie na żelazo z powodu zwiększonego obrotu czerwonych krwinek na skutek ich mechanicznego niszczenia podczas wysiłku fizycznego („zadeptrywanie erytrocytów”). W grupie szczególnego ryzyka są następujący sportowcy: kobiety, biegacze długodystansowi oraz wegetarianie. Grupy ryzyka niedoboru żelaza są wymienione w tabeli 1 [4,5].

Tabela 1. Grupy ryzyka niedoboru żelaza

Dzieci do 24 m.ż.
Młode kobiety
Kobiety ciężarne i karmiące piersią
Ludzie w wieku podeszłym
Wegetarianie
Sportowcy
Chorzy z zaburzeniami wchłaniania (celiakia, choroba Leśniowskiego-Crohna)
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek
Pacjenci hemodializowani

Objawy niedoboru

Najczęstszym objawem niedoboru żelaza jest osłabienie, nieproporcjonalnie większe w stosunku do stwierdzonej niedokrwistości. Jest ono związane ze zmniejszeniem siły mięśniowej, spadkiem wydolności organizmu, ograniczeniem tlenowych przemian w mięśniach na rzecz beztlenowych. Poza objawami wspólnymi dla wszystkich niedokrwistości, w stanach niedoboru żelaza stwierdza się zapalenie języka i kącików wargowych, świąd skóry. Objawy takie jak łamliwość włosów i paznokci, obniżenie temperatury

ciała mogą przypominać stan niedoczynności tarczycy.

Geofagia przez niektórych uważana jest za objaw niedoboru żelaza (naturalne uzupełnienie), a przez innych, jako przyczyna. Wśród pacjentów z niedoborem żelaza często obserwuje się spadek apetytu bądź upodobanie do potraw zimnych, np. lodu (łagodzenie objawów zapalenia języka). Szereg innych stanów chorobowych jest kojarzonych z niedoborami żelaza, np. zespół niespokojnych nóg [11]. Stan niedoboru żelaza zwiększa ryzyko zatrucia ołowiem i kadmem. U dzieci niedokrwistość z niedoboru żelaza jest czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru. Objawy niedoboru żelaza przedstawiono w tabeli 2 [4,5,12,13].

Tabela 2. Objawy niedoboru żelaza i niedokrwistości z niedoboru żelaza

Objawy niedoboru żelaza
osłabienie
spadek wydolności fizycznej
zapalenie języka
zanik brodawek językowych
zapalenie przetyku
zapalenie kącików ust (zajady)
świąd skóry
łamliwość włosów i paznokci
paznokcie tyżeczkiwane
osłabienie odporności
niebieskawe zabarwienie twardówek
obniżenie temperatury ciała
osłabiona koncentracja
upośledzenie rozwoju psychoruchowego
objawy niedokrwistości (nieswoiste dla niedoboru żelaza)
bladość skóry i błon śluzowych
tachykardia
męczliwość
zawroty głowy
szumy uszne

Diagnostyka

Badaniem skryningowym w kierunku wykrycia niedoboru żelaza jest morfologia krwi. W przypadku zaawansowanego niedoboru żelaza występuje spadek stężenia hemoglobiny, liczby erytrocytów, spadek hematokrytu, mikrocytoza, wzrost liczby płytek krwi [14]. Stężenie żelaza we krwi podlega znacznym wahaniom w ciągu doby, stąd jego mała wartość diagnostyczna [15]. Potwierdzeniem niedoboru żelaza jest

oznaczenie stężenia ferrytyny. W utajonym niedoborze stężenie ferrytyny spada <15 mcg/l przy utrzymaniu hemoglobiny na poziomie >12 g/dl [4]. W niedokrwistości z niedoboru żelaza obniżeniu ulegają oba parametry, natomiast w niedokrwistości chorób przewlekłych obniżeniu ulega poziom hemoglobiny przy prawidłowym bądź podwyższonym poziomie ferrytyny. Kolejne badania służące do oceny gospodarki żelazowej to oznaczenie poziomu i stopnia wysycenia transferryny. Zdolność wiązania żelaza przez transferrynę (stosunek transferryny niezwiązanej z żelazem do całkowitej transferryny) $<16\%$. Inne, nowocześniejsze, ale i bardziej kosztowne, sposoby diagnostyki niedokrwistości z niedoboru żelaza to oznaczanie rozpuszczalnych receptorów transferryny oraz stężenia hemoglobiny w retikulocytach. Największą czułością charakteryzuje się badanie żelaza zawartego w szpiku kostnym [14]. Jest to jednak badanie inwazyjne. Warto pamiętać, że u cukrzyków z niedokrwistością z niedoboru żelaza oznaczanie HbA1C jest niediagnostyczne (fałszywie zawyżone).

W diagnostyce różnicowej niedoboru żelaza należy wziąć pod uwagę stany pozornego niedoboru żelaza spowodowanego przemieszczeniem żelaza z puli aktywnej do puli zapasowej w przypadku przewlekłych stanów zapalnych, chorób rozrostowych. W celu różnicowania ze stanem zapalnym przeprowadza się ocenę wykładników stanu zapalnego (OB, CRP). U osób pochodzenia afroamerykańskiego z niedokrwistością mikrocytarną należy brać pod uwagę hemoglobinopatie.

U mężczyzn i kobiet po menopauzie z niedokrwistością z niedoboru żelaza zawsze należy dążyć do ustalenia przyczyny niedoboru innej niż dieta uboga w żelazo. Dlatego w tej grupie pacjentów nie powinno się włączać suplementacji żelaza bez ustalenia przyczyny jego niedoboru.

Modyfikacja żywności

Z uwagi na powszechność niedoboru żelaza, od lat prowadzone są działania w celu wzbogacania żywności w ten pierwiastek. Dotyczy to głównie produktów spożywanych przez grupy największego ryzyka niedoborów. Najczęściej wzbogaca się mieszanki mleczne dla niemowląt, płatki zbożowe, soki owocowe. Spożywanie takiej żywności przez osoby bez niedoboru żelaza, dzięki fizjologicznym mechanizmom kontroli wchłaniania, nie prowadzi do nadmiaru żelaza.

Wzbogacanie żywności w żelazo nie jest łatwym technologicznie procesem. Stosowane związki żelaza, takie jak siarczan żelaza, fumaran żelaza, czy żelazo metaliczne są substancjami aktywnymi, łatwo wchodzi w interakcje z żywnością, zmieniając jej smak i zapach [16]. Wiele z nich jest bardzo nietrwałych. Dlatego w krajach rozwijających się wprowadzono formę wzbogacania żywności przygotowywanej w domu. Służy do tego celu posypka zawierająca mikronizowane żelazo, dodawana do potrawy bezpośrednio przed podaniem.

Innym sposobem na zwiększanie biodostępności żelaza jest zmniejszanie zawartości fitynianów lub dodawanie witaminy C. Można to osiągnąć poprzez działanie enzymów, namaczanie, fermentację.

Idealny stosunek masowy fitynianów do żelaza wynosi 1:2. Wersenian sodowo-żelazowy (EDTA), jako związek stabilny chemicznie, może służyć do wzbogacania produktów o długim terminie ważności takich jak płatki śniadaniowe, czy mleko w proszku.

Leczenie niedoboru

Nie ma wątpliwości, że niedokrwistość z niedoboru żelaza wymaga leczenia, brakuje natomiast jasnych wytycznych dotyczących leczenia niedoboru żelaza oraz profilaktycznej suplementacji. Pytaniem jest czy pacjenci bez niedokrwistości odnoszą korzyści z suplementacji żelaza. U pacjentów z niewydolnością serca, uzupełnienie niedoboru żelaza (nawet w przypadku braku niedokrwistości) zwiększa wydolność organizmu. Ponieważ niedobory żelaza są tak powszechne, a grupy ryzyka łatwo identyfikowalne, w niektórych przypadkach wskazane jest stosowanie suplementacji w celu zapobiegania niedoborom. Dotyczy to kobiet w ciąży, dzieci do 2 r.ż., szczególnie z niską masą urodzeniową. Profilaktyczna dawka dla kobiety w okresie rozrodczym wynosi 30 mg/d, dla kobiety w ciąży i w okresie karmienia piersią 100 mg/d [4,17]. Dla kobiet ciężarnych oraz karmiących jako profilaktyczną dawkę zaleca się preparaty zawierające 20-30 mg/dawkę żelaza. Jednym z uzasadnień takiej dawki jest bezpieczeństwo dziecka w przypadku przypadkowego połknięcia tabletek przez dziecko (200 mg żelaza może być dawką śmiertelną dla dzieci).

Podawanie żelaza drogą doustną jest najbardziej fizjologicznym sposobem uzupełniania niedoborów. Siarczan żelaza jest najpopularniejszą i najtańszą formą suplementacji, a 200 mg soli zawiera 60 mg elementarnego żelaza. Problem polega na stosunkowo

słabej wchłanianości żelaza (II) i wrażliwości na wiele czynników zewnętrznych. Przyjmowanie żelaza z posiłkami, kawą, herbatą, mlekiem, kakao – znacznie osłabia wchłanianie. Przyjmowanie żelaza na czczo oraz popijanie sokiem pomarańczowym ma działanie odwrotne.

W przypadku nietolerancji siarczanów żelaza podaje się inne związki żelaza. Część dostępnych preparatów jest wzbogacanych w kwas foliowy i witaminę C. Kompleksy niejonizowanego wodorotlenku żelaza z polimaltozą nie tworzą nierozpuszczalnych związków z fitynianami, szczawianami, taniną, ani z lekami jak ma to miejsce w przypadku soli żelaza (II). Chelaty są lepiej tolerowane, bardziej odporne na interakcje z pożywieniem, ale jednocześnie są droższe. U dzieci stosuje się zawiesiny, głównie glukonian żelaza, ponieważ nie powodują przebarwienia szkliva. W tabeli 3 wymieniono wybrane preparaty żelaza.

Lecznico w niedoborze u dorosłych stosuje się 100 mg Fe/d, a w niedokrwistości 200 mg Fe/d, u dzieci 2 mg Fe/kg masy ciała w niedoborze i 4-6 mg Fe/kg masy ciała [4,17].

Działania niepożądane preparatów doustnych to przede wszystkim dyskomfort ze strony przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, zaparcia, biegunki. Dotyczy to nawet 21% leczonych osób [8]. W celu poprawy tolerancji, dawkę dobową można podzielić na kilka porcji lub przyjmować je z posiłkiem wieczornym. Postaci o jelitowym uwalnianiu są lepiej tolerowane, ale mniej efektywne.

Siarczki żelaza zabarwiają stolce na czarno. Objawem powodującym największe obawy ze strony rodziców, jest zabarwienie na czarno szkliva przez siarczany.

W przypadku braku skuteczności, bądź nietolerancji preparatów doustnych, należy rozważyć leczenie

nieparenteralne. Żelazo podaje się w dawce 100 mg dziennie (2 ml) w infuzji z roztworem fizjologicznym NaCl, aż do uzupełnienia niedoboru. Przed pierwszą dawką należy przeprowadzić próbę polegającą na podaniu 0,5 ml w powolnym wlewie, a następnie godzinnej obserwacji pacjenta. Ilość żelaza podawanego w trakcie leczenia danego chorego oblicza się według wzoru [4]:

$$\begin{aligned} & \text{masa ciała (kg)} \times 0,24 \times \\ & [\text{docelowe stężenie Hb (g/l)} - \text{aktualne stężenie Hb (g/l)}] \\ & + 500 \text{ mg (zapasy tkankowe)} \end{aligned}$$

Działania niepożądane przy podawaniu parenteralnym, to ból w miejscu podania, uczucie zawrotów głowy, uderzenia gorąca, ból głowy, pleców, nóg, omdlenie, utrata smaku bądź uczucie metalicznego posmaku w ustach [18,19]. Podczas podawania należy zachować szczególną ostrożność i zmieniać miejsca podawania ponieważ w przypadku wydostania się preparatu z łożyska naczyniowego może dojść do rozwoju stanu zapalnego. W przypadku iniekcji domięśniowych istnieje ryzyko pozostawienia trwałych tatuaży lub możliwości wywoływania mięsaków. Dlatego iniekcje należy wykonywać głęboko domięśniowo, przy użyciu cienkiej igły.

Monitorowanie leczenia

Do monitorowania skuteczności leczenia służy wykonywanie kontrolnej morfologii po 10-14 dniach. Przy skutecznej suplementacji hemoglobina wzrasta w tempie 1,0 mg/dl tygodniowo, wartość retikulocytów wzrasta do 20% między 1 a 2 tygodniem leczenia. W przypadku braku wzrostu hemoglobiny o 1 g/dl i Hct o co najmniej 3% po trzech tygodniach uważa się leczenie doustne za nieskuteczne i zaleca się włączenie

Tabela 3. Preparaty żelaza

Pochodna żelaza	Droga podawania	Nazwy handlowe
siarczan żelaza (II)	po	Ferro-Gradumed, Hemofer, Sorbifer durules, Tardyferon
fumaran żelaza (II)	po	Fumafer*
glukonian żelaza (II)	po	Ascofer
bursztyniano białczan żelaza (III)	po	Feroplex
kompleks żelaza (II) z glicyną	po	Ferro-Duo*
kompleks żelaza (III) z polimaltozą	po, iv	Ferrum Lek
kompleks żelaza (III) z sacharozą	iv	Venofer
kompleks wodorotlenku żelaza (III) z dextranem	iv	Cosmofer

* preparaty niedostępne w Polsce

leczenia parenteralnego [4]. Parenteralne podawanie żelaza pozwala na szybsze uzupełnienie zapasów żelaza, ale nie przyspiesza wyrównania niedokrwistości [20]. Suplementację kontynuuje się 6-8 tygodni po uzyskaniu prawidłowych wartości hematologicznych.

Przeładowanie żelazem

Metabolizm żelaza jest kontrolowany na etapie wchłaniania. Stan zapasów żelaza wpływa na ekspresję białka hepcydyny, żelazo stymuluje jego syntezę. W sytuacji zmniejszonej wątrobowej syntezy tego białka (hemochromatoza, choroby wątroby: marskość, alkoholowe stłuszczenie wątroby) dochodzi do nadmiernego wchłaniania żelaza. Hemochromatoza to choroba genetyczna polegająca na nadmiernym gromadzeniu żelaza w organizmie. Dotyka ona jednego na 250 Europejczyków [4]. Ciężkie przypadki uszkodzenia wątroby spowodowane nadmiarem żelaza obserwowano wśród mężczyzn plemienia Bantu. Było to spowodowane spożywaniem piwa warzonego w żeliwnych naczyniach. U kobiet objawy hemochromatozy pojawiają się dopiero po menopauzie. Z tego względu należy unikać podawania preparatów zawierających żelazo kobietom po menopauzie i mężczyznom. Natomiast nie wykazano, aby profilaktyczne podawanie żelaza u osób z grup ryzyka niedoboru żelaza doprowadziło do nasilenia objawów hemochromatozy.

Zatrucie żelazem zdarza się w przypadku omyłkowego spożycia dużej liczby tabletek (np. przez dzieci). Najczęściej występują objawy nieżytu żołądkowo-jelitowego: wymioty (czasami krwiste), smoliste stolce, wstrząs naczynioruchowy [4]. Drażniące działanie żelaza na przewód pokarmowy można ograniczyć poprzez podawanie środków zobojętniających. W przypadku preparatów o powolnym uwalnianiu skuteczne jest płukanie żołądka, leczenie przy użyciu związków chelatujących żelazo (deferoksamina 100 mg wiąże 9,3 mg Fe, które jest następnie wydalane z moczem).

Dobre strony niedoboru żelaza

Żelazo jest kluczowym pierwiastkiem w walce organizmu z patogenami, jest także niezbędne do rozwoju bakterii szczególnie wewnątrzkomórkowych, takich jak prątki gruźlicy. Nadmiar żelaza może powodować uszkodzenie DNA, peroksydację lipidów, ale z drugiej strony doprowadza do inaktywacji białek o działaniu bakteriostatycznym, np. laktoferyny.

Jednak w niektórych sytuacjach niedobór żelaza może pełnić ochronną rolę. Udowodniono, że niedostateczna ilość żelaza hamuje rozwój gruźlicy [21]. Podobne obserwacje poczyniono w przypadku pacjentów zakażonych wirusem HIV. Zarówno niedobór, jak i nadmiar żelaza zwiększają ryzyko infekcji. Uzupełnianie niedoborów żelaza u pacjentów wyniszczonych może zwiększyć aktywność wirusa HIV, prątków gruźlicy, czy zarodźca malarii. Jeżeli spadkowi odporności w przebiegu choroby towarzyszy niedobór żelaza, rzadziej obserwuje się zakażenia oportunistyczne [22,23]. Suplementacja żelaza wiąże się z większą śmiertelnością u pacjentów z HIV [23]. Ze szczególną ostrożnością należy prowadzić suplementację żelaza u osób żyjących w krajach endemicznego występowania *Plasmodium falciparum* [21]. Zwiększone ryzyko rozwoju malarii u pacjentów otrzymujących suplementację żelaza jest spowodowane nagłym nasileniem erytropoezy. Wzrost liczby retikulocytów powoduje powstawanie większej liczby obiektów potencjalnego ataku dla plasmodium. W przewlekłych stanach zapalnych niedokrwistość jest naturalną formą obrony organizmu, wówczas uzupełnianie żelaza to „karmienie patogenów”.

Podsumowanie

Niedobór żelaza często utożsamiany jest z niedokrwistością mikrocytarną, jednakże niedokrwistość to ostateczna konsekwencja niedoboru żelaza. Profilaktyczna suplementacja żelaza w populacjach narażonych na występowanie niedoboru może poprawić stan zdrowia. Rolą lekarzy i farmaceutów jest identyfikacja pacjentów z grup ryzyka, zalecanie stosowania suplementacji w dawkach profilaktycznych oraz przede wszystkim edukacja na temat sposobu przyjmowania żelaza i jego interakcji z pożywieniem i innymi lekami. Należy przestrzegać przed stosowaniem kilku suplementów jednocześnie, gdyż preparaty wielowitaminowe poprzez wzajemną interakcję mogą utrudniać wchłanianie żelaza. Konieczna jest edukacja żywieniowa na temat właściwego komponowania diety tak, aby maksymalnie wykorzystać składniki mineralne w niej zawarte.

Adres do korespondencji:

Ewelina Gowin

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49; 60-355 Poznań

Tel.: (+48 61) 869 11 47; e-mail: ewego@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutrition* 2001;4:537-45.
2. WHO Global Database on Iron Deficiency and Anaemia, Micronutrient Deficiency, Information System. Geneva: World Health Organization.
3. Centres for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(RR-3):1-29.
4. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2005.
5. Frewin R, Hensen A, Provan D. ABC of clinical haematology: iron deficiency anaemia. *Br Med J* 1997;314:360-3.
6. Finch CA, Cook JD. Iron deficiency. *Am J Clin Nutrition* 1984;39:471-7.
7. World Health Organization. Malnutrition. The global picture. *Food Nutr Bull* 2007; 28(4 Suppl):S524-39.
8. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1507-23.
9. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr* 2001;131:616S-33S.
10. Yeung DL, Kwan D. Commentary: experiences and challenges in industrialized countries. *J Nutr* 2002;132:825-6.
11. Earley CJ. Clinical practice. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2103-9.
12. Youdim MB, Yehuda S. The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: Involvement of dopamine-opiate system. *Cell Mol Biol* 2000;46:491-500.
13. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:36.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992;7:145-53.
15. Favier A, Ruffieux D. Physiological variations of serum levels of copper, zinc, iron and manganese. *Biomed Pharmacother* 1983;37:462-6.
16. Allen LH. Iron supplements: scientific issues concerning efficacy and implications for research and programs. *J Nutr* 2002;132:813S-819S.
17. Rockey DC. Treatment of iron deficiency. *Gastroenterology* 2006;130:1367-8.
18. Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease - a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2503-9.
19. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1058-65.
20. Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Pérez-Calle JL, Rodríguez M, Algaba A, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1485-91.
21. Andrew M, Prentice J. Iron Metabolism, Malaria, and Other Infections: What Is All the Fuss About? *Nutr* 2008;138:2537-41.
22. Boelaert JR, Gordeuk VR, Piette J, Weinberg GA. Conference report: international conference on HIV and iron. *Trop Med Int Health* 1997;2:1102-6.
23. McDermid JM, Jaye A, Schim van der Loeff MF, Todd J, Bates C, Austin S, et al. Elevated iron status strongly predicts mortality in West African adults with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:498-507.