

PAWEŁ LIPIŃSKI, RAFAŁ R. STARZYŃSKI, AGNIESZKA STYŚ, ROBERT STAROŃ,
ANNA GAJOWIAK

*Zakład Biologii Molekularnej
Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN w Jastrzębcu
Postępu 36A, 05-552 Magdalenka
E-mail: p.lipinski@ighz.pl*

NIEDOKRWISTOŚĆ NA TLE NIEDOBORU ŻELAZA W DIECIE*

ERYTROPOEZA – PROCES O NAJWIĘKSZYM ZAPOTRZEBOWANIU NA ŻELAZO

W odróżnieniu od funkcjonalnego niedoboru żelaza (o którym piszą w swoich artykułach EWA JANKOWSKA i JOLANTA MAŁYSZKO), niedobór rzeczywisty oznacza zmniejszenie się zapasów żelaza w organizmie. Gdy rezerwy żelaza są na wyczerpaniu, pojawia się niedokrwistość, czyli anemia (łac. *anaemia*), zaburzenie, które charakteryzuje się obniżonym stężeniem hemoglobiny we krwi, co jest konsekwencją braku odpowiedniej ilości tego mikroelementu dla syntezy hemu w szpiku kostnym. Nasz artykuł poświęcony jest szczególnemu rodzajowi anemii, anemii na tle żywieniowego niedoboru żelaza. Omówimy te przypadki, w których dopływ żelaza egzogenego, zawartego w diecie nie jest w stanie zaspokoić naturalnych potrzeb organizmu. Oznacza to, że nie będziemy odnosić się do sytuacji, w których niedobór jest skutkiem szczególnie obfitych (patologicznych) krwotoków albo skutkiem upośledzonej absorpcji z przewodu pokarmowego, spowodowanej utratą funkcji białek uczestniczących w absorpcji żelaza (dysfunkcje te mogą być konsekwencją mutacji występujących w genach kodujących te białka np. w genie *SLC11A2*, kodującym transporter metali dwuwartościowych 1) (BEAUMONT i współaut. 2006)).

Erytropoeza, proces powstawania i różnicowania się komórek szeregu erytroidalnego z komórek macierzystych, zachodzący w szpiku kostnym kości płaskich, a także w nasadach

kości długich, jest procesem biologicznym o największym zapotrzebowaniu na żelazo i dlatego jej prawidłowy przebieg jest szczególnie wrażliwy na niedobór tego mikroelementu. Około $\frac{3}{4}$ żelaza w organizmie jest zawarte w hemoglobinie prekursorów krwinek czerwonych (erytrocytów) w szpiku kostnym oraz w dojrzałych erytrocytach krwi obwodowej. Synteza hemu, który jest centrum aktywnym hemoglobiny wymaga dostarczenia do szpiku kostnego dorosłego mężczyzny około 20 mg żelaza dziennie. Intensywne pobieranie żelaza niezbędnego do syntezy hemu zaczyna się na etapie wczesnych erytroblastów, dzięki wysokiej ekspresji na ich błonach receptora transferyny 1 (TfR1, około 10^6 cząsteczek/komórkę). W późniejszym stadium, w retikulocytach, liczba cząsteczek TfR1 gwałtownie maleje (10^5 /komórkę), a dojrzałe erytrocyty są praktycznie pozbawione tego receptora. Z transportem żelaza do wczesnych erytroblastów jest ściśle skoordynowana synteza protoporfiryny IX. Proces ten jest możliwy dzięki wysokiej aktywności licznych enzymów, między innymi syntazy aminolewulinowej 2 (ALAS2) i ferrochelatazy (patrz artykuł wstępny). Dopiero w kolejnych stadiach erytropoezy, w późnych erytroblastach, następuje synteza łańcuchów globinowych α i β , które tworzą strukturę tetrametrową, składającą się z 2 łańcuchów α i 2 łańcuchów β , do której następnie włączane są 4 cząsteczki hemu tworząc cząsteczkę hemoglobiny.

*Artykuł opracowano w ramach projektu nr 2011/01/B/N223/00632 przez Narodowe Centrum Nauki.

JAK ZADBAĆ O ODPOWIEDNIĄ ZAWARTOŚĆ ŻELAZA W DIECIE?

W ustabilizowanych, fizjologicznych warunkach, u dorosłych osobników, szczególnie u mężczyzn, deficyt żelaza praktycznie nie występuje. Żelazo pochodzące z endogennego źródła, odzyskane ze starych erytrocytów, zapewnia wystarczającą podaż tego mikroelementu, która niemal w pełni równoważy potrzeby związane z erytropoezą. Jak już wspomniano we wstępnym artykule, wszelkie ubytki żelaza związane z niewielkimi krwawieniami, złuszczeniem się komórek skóry i nabłonka jelitowego uzupełniane są z puli egzogennej żelaza zawartego w diecie. Na podstawie przeprowadzonych międzynarodowych ankiet ustalono, że w pokarmie o wartości kalorycznej 1000 cal, zawartość żelaza wynosi od 4 do 12 mg (BEAUMONT i GIROT 2000). Jedynie przy spożywaniu pokarmu charakteryzującego się dolnymi wartościami w tym przedziale istnieje ryzyko rozwinięcia się niedokrwistości z niedoboru żelaza. Według badań prowadzonych na populacji mieszkańców Francji ustalono, że średnia dzienna zawartość żelaza w diecie kobiet powinna wynosić 16 mg, a w diecie mężczyzn 8 mg (DUPIN 1992). W Tabeli 1 przedstawiono zawartość żelaza w wybranych produktach spożywczych. Wynika z niej jednoznacznie, że bez szczególnie dużej dbałości o skład tej diety, jej zbilansowanie pod względem wymaganej zawartości żelaza nie jest kłopotliwe. Pewne trudności mogą mieć jedynie wegetarianie i weganie. Badania przeprowadzone w Polsce wykazały, że niedobór żelaza u dzieci i młodzieży w wieku od 2-18 lat pozostających na diecie wegetariańskiej występuje częściej niż u ich rówieśników spożywających pokarmy mięsne (GORCZYCA i współaut. 2013). Oczywiście sporządzając swój bilans nie można zapo-

Tabela 1. Zawartość żelaza w wybranych produktach spożywczych (wg LENTNER 1981).

Produkt	Zawartość żelaza (mg/100g)
jabłko	0,3
pomarańcza	0,4
brokuł	1,1
soczewica	8,6
szpinak	3,1
pomidor	0,6
płatki kukurydziane	1,4
makaron	2,1
chleb	0,7
czekolada	0,3-0,5
wino	0,3-5
masło	0,2
jajko (48 g)	1,3
mleko krowie	0,04
wołowina (antrykot z żeberkami)	3,1
wątroba wołowa	6,5
wątroba cielęca	15
wątroba wieprzowa	19
karp	1
śledź	1,1
makrela	1

minąć o tych składnikach diety, które ułatwiają (kwas askorbinowy oraz inne kwasy organiczne: mlekowy, cytrynowy, niektóre aminokwasy: cysteina, lizyna, histydyna, oraz cukry: laktoza, fruktoza) lub hamują (jony wapnia, polifenole, taniny, fitiny, fosforany oraz niektóre leki: aspiryna, antycydy) absorpcję żelaza (DE ANDRADE CAIRO i współaut. 2014). Należy ponadto wziąć pod uwagę, że przyswajalność żelaza jonowego wynosi 5-10%, a żelaza hemowego 25-50% (ANDERSON i współaut. 2005).

KTO JEST ZAGROŻONY NIEDOKRWISTOŚCIĄ NA TLE ŻYWIENIOWEGO NIEDOBORU ŻELAZA?

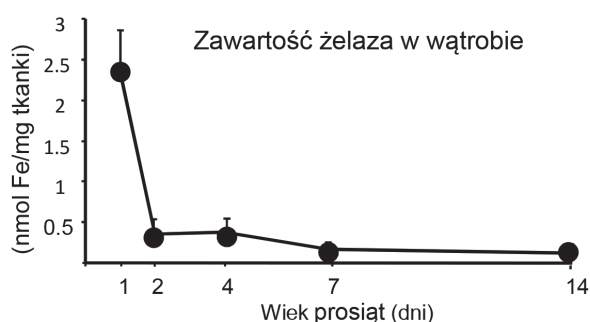
W świetle przedstawionych wyżej informacji nasuwają się pytania: Dlaczego niedobór żelaza u ludzi jest najczęściej występującym niedoborem żywieniowym (BLANC 1968)? Dlaczego w 95% spowodowany jest niskim poziomem żelaza w diecie (WHO 2001)? Dlaczego stanowi najczęściej diagnozowaną przyczynę niedokrwistości (29%), występującą częściej niż inne przyczyny, takie jak przewlekły stan zapalny (27,5%)

(patrz artykuł JOLANTY MAŁYSZKO), obfite krwotoki (17,5%) czy hemoliza (17,5%) (LAMBERT i BERIS 2006)? Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) anemią na tle niedoboru żelaza dotkniętych jest około ok. 30% całej populacji (WHO 2001). Występowanie niedokrwistości o tej etiologii to ważny problem zdrowotny, szczególnie w krajach biednych, gdzie w zależności od wieku i płci do-

tyczy 30–48% społeczeństwa, ale również w krajach rozwiniętych (4,3–20%) (CDCP 2002).

Odpowiadając na postawione wyżej pytania należy podkreślić, że w opracowaniach dotyczących regulacji metabolizmu żelaza u ssaków odnosimy się na ogół do osobników dorosłych, a w przypadku ludzi, do dorosłych mężczyzn. Rzeczywiście, utrzymanie homeostazy żelaza w tej grupie odbywa się do pewnego stopnia w sposób „automatyczny”, przy niewielkim udziale egzogenego żelaza. Jednak już u kobiet w wieku prokreacyjnym, okresowe utraty krwi związane z miesiączkami, pociągają za sobą zwiększoną o około połowę, w porównaniu do mężczyzn, absorpcję żelaza z diety. Na alarmujące statystyki WHO wpływa przede wszystkim występowanie niedokrwistości z niedoboru żelaza w wymienionych niżej grupach populacji, które są szczególnie narażone na niedobór żelaza, a w drastycznych przypadkach na anemię.

W początkowych etapach rozwoju postnatalnego człowieka (noworodki, niemowlęta) zapotrzebowanie na egzogenne żelazo wiąże się przede wszystkim z intensywnym wzrostem organizmu, w tym głównie ze zwiększaniem się objętości krwi i wzrostem masy mięśniowej. Zdrowe niemowlęta do 6 miesiąca życia powinny otrzymywać pokarm o zawartości od 0,6–1,2 mg Fe/kg m.c./dzień, natomiast niemowlęta o niskiej masie urodzeniowej (2–2,5 kg) 1–2 mg Fe/kg m.c./dzień (wartości z górnych granic dotyczą niemowląt w wieku 8 tygodni, wtedy bowiem wzrasta natężenie erytropoezy) (DOMELLÖF i współaut. 2014). Niska masa urodzeniowa występuje często u wcześniaków (noworodków urodzonych przed planowanym terminem). Ponieważ akumulacja żelaza w wątrobie płodu odbywa się w ostatnim trymestrze ciąży, wcześniaki charakteryzują się mniejszą zawartością tego mikroelementu (SIDDAPPA i współaut. 2007). I to jest właśnie istotna przyczyna występującej u nich anemii. We wczesnym okresie neonatalnym głównym źródłem żelaza dla podtrzymania prawidłowego przebiegu erytropoezy jest żelazo zapasowe zgromadzone w wątrobie (ok. 300 mg). Żelazo zawarte w mleku matki ma mniejsze znaczenie, gdyż w tym okresie molekularne mechanizmy absorpcji żelaza w dwunastnicy noworodków nie są w pełni rozwinięte (COLLARD 2009, LIPiŃSKI i współaut. 2013). Podobna sytuacja występuje u noworodków świni domowej, (LIPiŃSKI i współaut. 2010). Z nieznanych jak dotąd powodów zawartość żelaza w wątrobie zdrowych, uro-



Rycina 1. Obniżenie zawartości żelaza w wątrobie noworodków świni domowej niesuplementowanych żelazem (wg LIPiŃSKI i współaut. 2010)

dzonych o czasie prosiąt, jest bardzo niska. Żelazo zgromadzone w zapasach jest zużywane na potrzeby erytropoezy w ciągu pierwszych 2–3 dni życia prosiąt. Ten gwałtownie postępujący proces ilustruje Ryc. 1. Dlatego też w odchowcie prosiąt obligatoryjnie stosuje się suplementację wysokimi dawkami żelaza (najczęściej podawanego parenteralnie), którą z reguły rozpoczyna się 3 dnia po urodzeniu (LIPiŃSKI i współaut. 2007). Wielu autorów podkreśla, że niedobór żelaza w okresie niemowlęcym wpływa nie tylko na opóźnienie fizycznego wzrostu, ale również oddziałuje negatywnie na ich rozwój emocjonalny, neuropsychiczny oraz na ich zdolności poznawcze (BEARD 2007, CONGDON i współaut. 2012).

Kolejną grupą o zwiększonym ryzyku występowania anemii są dziewczęta w okresie dojrzewania. Statystyki opublikowane w USA wykazują, że anemia z niedoboru żelaza występuje u 9% dziewcząt w wieku 12–15 lat i u 16% w wieku 16–19 lat (DE ANDRADE CAIRO i współaut. 2014). Występowanie pierwszych miesiączek (ich obfitość wpływa na status żelaza) oraz utrzymujący się wzrost organizmu i stężenia hemoglobiny we krwi sprawiają, że udział żelaza absorbowanego z diety w pokryciu potrzeb organizmu na ten mikroelement powinien być znacznie większy (dzienna zawartość żelaza w pożywieniu powinna wynosić 15–17 mg). W szczytowym roku dojrzewania dziewcząt (na ogół między 15 a 16 rokiem życia) wzrost poziomu hemoglobiny powinien wynieść 0,5–1 g/dL. Oznacza to, że w tym okresie poza bazową absorpcją, do organizmu dojrzewającej dziewczyny powinno być dostarczone dodatkowe żelazo w ilości około 350 mg (BEAUMONT i GIROT 2000).

Stanem drastycznie zwiększonego zapotrzebowania na żelazo jest ciąża (HOROWITZ i współaut. 2013). Wiąże się to ze wzrostem masy erytrocytarnej ciężarnej kobiety (około 500 mg Fe), utworzeniem łożyska (około 25 mg Fe) i odkładaniem żelaza zapasowego w wątrobie płodu (około 300 mg Fe) (BEAUMONT i GIROT 2000). Niezwykle istotnym czynnikiem ograniczającym ryzyko występowania niedoboru żelaza u kobiety ciężarnej jest wysoka zawartość żelaza w wątrobie na samym początku ciąży. Jeśli stan zapasów żelaza kobiety w chwili poczęcia jest niski, to w trakcie ciąży niezwykle trudno jest zaspokoić potrzeby żelazem pochodzącym z najlepiej nawet ułożonej diety (zawartość żelaza wiennej diecie ciężarnej kobiety powinna wynosić 20–30 mg). Wówczas konieczna jest suplementacja preparatami żelaza. Absolutnym priorytetem w dystrybucji żelaza w okresie ciąży jest organizm płodu. I dotyczy to nie tylko bieżących potrzeb związanych np. z płodową erytropoezą, ale również z odkładaniem zapasów tego mikroelementu w wątrobie. U kobiet w ostatnim okresie ciąży organizm płodu wymaga dostarczenia z organizmu matki około 5 mg żelaza dziennie. W przypadku niedoboru egzogenego żelaza, jest ono pobierane z wątroby ciężarnej kobiety, w celu utrzymania poziomu żelaza w surowicy, które poprzez łożysko transportowane jest do płodu. Gdy zapasy matki są na wyczerpaniu, obniża się stężenie żelaza w surowicy, ale jego transport jest jednak cały czas preferencyjnie ukierunkowany do płodu. Skutkiem tego, przy utrzymującej się niedostatecznej absorpcji żelaza, obniżeniu ulegają wartości parametrów czerwono-krwinkowych kobiety ciężarnej i pojawia się anemia z niedoboru żelaza – najczęściej występujący rodzaj anemii (75%) spośród anemii o różnych etiologiach okresu ciąży (HOROWITZ i współaut. 2013). W przepływie żelaza z orga-

nizmu matki do płodu uczestniczą białka występujące w łożysku zarówno po stronie matki, jak i płodu. Ekspresja genów kodujących te białka pozostaje pod subtelną kontrolą zarówno czynników płodowych, jak i matczy-nych (np. w regulacji bierze udział zarówno hepcydyna płodowa jak i hepcydyna matczy- na). Zainteresowanych tym tematem odsyła- my do artykułów MCARDLE i współaut. (2011a, b), jak również do naszej pracy przeglądowej (LIPIŃSKI i współaut. 2013).

Grupą zagrożoną anemią z niedoboru że- laza są kobiety karmiące piersią. Zawartość żelaza w ichiennej diecie powinna być wysoka, podobnie jak w diecie kobiety ciężarnej (około 20 mg) (DUPIN 1992). Po urodzeniu dziecka kobieta wchodzi w okres laktacji z reguły z niedoborem żelaza (a nawet z anemią na tle niedoboru żelaza), spotęgo- wanym utratą krwi w czasie porodu. Tymcza- sem transport żelaza do mleka ma charakter priorytetowy, o czym świadczy stosunkowo mała zmienność zawartości żelaza w mleku kobiet, bez względu na to, czy rezerwy tego mikroelementu w jej organizmie są wysokie czy niskie (DUPIN 1992). Zawartość żelaza w mleku kobiet wynosi od 0,2 do 0,4 mg/l i jest ono całkowicie związane z laktoferyną (z reguły wysyconą żelazem w około 10%) (ARTYM 2012), której stężenie w trakcie laktacji systematycznie zmniejsza się (RAI i współaut. 2014). Rola laktoferyny w absorpcji żelaza jest przedmiotem intensywnych badań, ale stosunkowo niewiele z nich przeprowadzo- no *in vivo* na noworodkach ludzkich i, co szczególnie interesujące, w odniesieniu do różnych faz karmienia piersią, gdy siara/mle- ko pozostają wyłącznym pożywieniem no- worodka/niemowlęcia. W wyniki tych badań nie są jednoznaczne. Zainteresowanych tym zagadnieniem odsyła my do publikacji Jolanty Artym (ARTYM i ZIMECKI 2005, ARTYM 2012).

JAK ROZPOZNAĆ ANEMIĘ NA TLE NIEDOBORU ŻELAZA ?

Wśród objawów anemii wymienia się często: osłabienie organizmu, zmęczenie, bła- dość skóry, bóle głowy, utratę apetytu, de- presję, zawroty głowy, duszności, nadwraź- liwość na zimno, problemy z koncentracją, senność. Są to objawy na tyle mało specyficz- ne dla anemii w ogóle, nie wspominając już o anemii z niedoboru żelaza, że dla stwierdzenia jej występowania konieczna jest dia-

gnozja na podstawie parametrów czerwono- krwinkowych i parametrów biochemicznych żelaza w krwi. Anemia na tle niedoboru że- laza określana jest jako anemia hipochromicz- na (niedobarwliwa) i mikrocytarna. Określe- nia te wskazują odpowiednio na obniżoną zawartość hemoglobiny w erytrocytach (ang. mean corpuscular hemoglobin, MCH; <27 pg/komórkę) i zmniejszoną objętość krwinek

czerwonych (ang. mean corpuscular volume, MCV; <82fL). Podstawowym wskaźnikiem, na podstawie którego diagnozuje się anemię jest stężenie hemoglobiny we krwi. Jest to jednak wskaźnik mało specyficzny dla anemii z niedoboru żelaza, niepozwalający na odróżnienie tej anemii od anemii o innych etiologiach. Uważa się również, że jest to wskaźnik mało czuły. Osobnicy ze stężeniem hemoglobiny w pobliżu górnego poziomu normy muszą utracić aż 20–30% żelaza, aby stężenie to spadło poniżej poziomu wskazującego na anemię (COOK 2005). W Tabeli 2 przedstawiono graniczne wartości tego parametru, poniżej których diagnozuje się anemię u ludzi w zależności od wieku i od płci. Należy podkreślić, że są to wartości graniczne, wyznaczone dla osób żyjących poniżej 1000 m n.p.m. Normy stężenia hemoglobiny u ludzi żyjących na dużych wysokościach są wyższe (VILLAFUERTE i współaut. 2004). Wiąże się to z przystosowaniem organizmu do życia w warunkach obniżonego stężenia tlenu. Elementem tego przystosowania są zmiany w regulacji metabolizmu żelaza, o czym wspominaliśmy we wprowadzeniu do naszego cyklu.

Kolejnym parametrem jest obniżenie liczby erytrocytów. Według różnych źródeł prawidłowe wartości tego parametru wynoszą 0,35–0,46 i 0,39–0,51×10¹²/L odpowiednio u kobiet i u mężczyzn. Obniżenie wartości parametrów czerwonych krwinek wskazuje na daleko posunięty niedobór żelaza w organizmie i też charakteryzuje się małą specyficznością. W diagnostyce wykorzystuje się więc inne parametry, które mogą wskazywać na wstępny etap niedoboru żelaza, gdy parametry czerwonych krwinek pozostają w normie. Jednym z nich jest stężenie ferrytyny w surowicy krwi. Parametr ten odzwierciedla zawartość żelaza zapasowego zgromadzonego w wątrobie. Jego wartość równa 1 µg/L odpowiada 120 µg żelaza zapasowego na 1 kg m.c. (COOK 2005). U ludzi wartości poniżej 12–15 µg/L świadczą o wyczerpaniu rezerw żelaza w organizmie. Normy dla kobiet i mężczyzn wynoszą odpowiednio 12–150 i 12–300 µg/L. Poruszając się w tym zakresie można wnioskować o stanie zapasów żelaza w organizmie. Wartości powyżej górnej granicy wskazują na nadmierną akumulację żelaza. Interpretując wartości tego parametru należy jednak pamiętać, że ferrytyna jest białkiem ostrej fazy stanu zapalnego i jej poziom w surowicy może wzrastać niezależnie od zawartości żelaza w wątrobie (patrz artykuły

Tabela 2. Progowe wartości stężenia hemoglobiny w krwi, poniżej których diagnozowana jest anemia z niedoboru żelaza (wg BLANC 1968, ZIMMERMANN 2008).

Grupa	Hb (g/dL)
dzieci w wieku od 6 do 59 miesięcy	11
dzieci w wieku od 5 do 11 lat	11,5
dzieci w wieku od 12 do 14 lat	12
mężczyźni (> 15 lat)	13
kobiety	12
kobiety w ciąży	11

EWY JANKOWSKIEJ i JOLANTY MAŁYSZKO). Obniżenie wartości parametrów biochemicznych żelaza w surowicy z reguły wyprzedza w czasie pogorszenie statusu czerwonych krwinek organizmu. Z tego też powodu, jeśli należymy do jednej z grup ryzyka podatności na anemię, powinniśmy poprosić lekarza, aby w badaniach krwi, którym poddajemy się profilaktycznie, zlecił oznaczenie stężenia żelaza w krwi (diagnoza anemii: <40–50 µg/dL), wysycenia transferryny surowicy jonami żelaza (diagnoza anemii: <15%), a także całkowitej zdolności transferryny surowicy wiązania jonów żelaza (diagnoza anemii: > 400 µg/dL) oraz wspomnianego już stężenia ferrytyny w surowicy. Cennym wskaźnikiem w diagnostyce anemii z niedoboru żelaza może być poziom receptora transferryny w surowicy (ang. soluble transferrin receptor, sTfR) (KOULAOUZIDIS i współaut. 2009). Wskaźnik ten charakteryzuje w swoim artykule EWA JANKOWSKA. Co istotne, jest to parametr, który może być użyty w diagnostyce dla odróżnienia anemii na tle niedoboru żelaza (wówczas jego wartość z reguły wynosi zdecydowanie powyżej 2,5 mg/L) (SKIKNE 1998), od anemii przewlekłego stanu zapalnego (ang. anemia of chronic disease). Podwyższony poziom sTfR może występować w warunkach pobudzonej erythropoezy. Nieznaczny tylko wzrost obserwuje się w ostrej fazie stanu zapalnego, u chorych na malarię i u osobników niektórych grup etnicznych (COOK 2005). Złotym, jak określają go niektórzy autorzy, wskaźnikiem w diagnostyce niedokrwistości z niedoboru żelaza jest zawartość żelaza w szpiku kostnym. Niestety pobranie szpiku kostnego ma charakter inwazyjny, a metoda oszacowania tego parametru jest droga (KOULAOUZIDIS i współaut. 2009). Wydaje się, że warunkiem trafnej diagnozy jest umiejętna, interpretacja zespo-

lu parametrów czerwonych, biochemicznych parametrów żelaza w surowicy oraz poziomu ferrytyny i sTfR w surowicy. Od niedawna możliwa jest również diagnoza anemii na podstawie stężenia w surowicy hepcydyny. Poziom tego peptydu jest przedmiotem procedur standaryzacyjnych (MACDOUGALL i współaut. 2010, KROOT i współaut. 2012). Ponownie jednak jak w przypadku ferrytyny, na podwyższenie poziomu hepcydyny w surowicy krwi może wpływać stan zapalny (ROY i ANDREWS 2005). Zanim odkryto regulatorową funkcję hepcydyny w metabolizmie żelaza, peptyd ten, należący do rodziny defensyn, był znany jako czynnik an-

tybakteryjny i antygrzybiczny. Po raz pierwszy był wyizolowany z krwi i moczu pacjentów chorych na infekcje bakteryjne (KRAUSE i współaut. 2000, PARK i współaut. 2001). Dzisiaj wiemy, że ekspresja genu hepcydyny zwiększa się pod wpływem prozapalnych cytokin (NEMETH i współaut. 2004, LEE i współaut. 2005). Gdy istnieje podejrzenie występowania u nas anemii, a ustalenie etiologii nastęrcza trudności, stężenie hepcydyny w surowicy powinno być jednym z analizowanych parametrów. Tak więc, w czasie wizyty u lekarza rodzinnego, nie zawahajmy się zasugerować dołączenia hepcydyny do parametrów rutynowo zleczanych do oznaczenia.

NIEDOKRWISTOŚĆ NA TLE NIEDOBORU ŻELAZA W DZIECIE

Streszczenie

Erytropoeza jest procesem biologicznym o największym zapotrzebowaniu na żelazo, które jest niezbędne do syntezy hemu w komórkach prekursorowych erytrocytów i dlatego jej prawidłowy przebieg jest szczególnie wrażliwy na niedobór tego mikroelementu. Żywieniowy niedobór żelaza jest głównym powodem występowania niedokrwistości (anemii) u ludzi. Niska zawartość żelaza w diecie prowadzi do wyczerpania zapasów tego mikroelementu w organizmie, następstwem czego jest rozwój anemii na tle niedoboru żelaza. Ten typ anemii występuje najczęściej wśród społeczeństw

krajów rozwijających się. Głównymi grupami ryzyka występowania anemii na tle niedoboru żelaza są niemowlęta, dzieci, dorastająca młodzież oraz kobiety ciężarne i kobiety w okresie laktacji. Diagnoza anemii na tle niedoboru żelaza wymaga przeprowadzenia u pacjentów analizy parametrów hematologicznych we krwi. Powinna również obejmować analizę parametrów biochemicznych żelaza oraz poziomu ferrytyny w surowicy. W ostatnich latach wskazuje się na nowe parametry, które mogą okazać się pomocne dla lekarzy w diagnozowaniu niedokrwistości na tle niedoboru żelaza.

DIETARY IRON DEFICIENCY ANEMIA

Summary

Erythropoiesis is the biological process that consumes the highest amount of body iron for heme synthesis in erythrocyte precursors. Iron deficiency anemia (IDA) is the most frequent form of anemia in humans worldwide caused by deficiency of dietary iron. IDA develops as a result of depleted iron stores. IDA is more common in developing countries, with infants, children, adolescents, pregnant

and lactating women being at a significantly higher risk for this condition. To reach a definitive diagnosis of IDA, in addition to performing analysis of blood hematological parameters, iron serum parameters and ferritin level should be measured. In recent years, new parameters have been developed to help physicians in the diagnosis of IDA.

LITERATURA

- ANDERSON G. J., FRAZER D. M., MCKIE A. T., VULPE C. D., SMITH A., 2005. *Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism*. *Biometals* 18, 339-348.
- ARTYM J., 2012. *Laktoferyna – niezwykle białko*. Wydawnictwo Borgis, Warszawa.
- ARTYM J., ZIMECKI M., 2005. *The role of lactoferrin in the proper development of newborns*. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 59, 421-432.
- BEAUMONT C., GIROT R., 2000. *Métabolisme du fer: physiologie at pathologie*. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 13-000-P-20, 1-15.
- BEAUMONT C., DELAUNAY J., HETET G., GRANDCHAMP B., DE MONTALEMBERT M., TCHERNIA G., 2006. *Two new human DMT1 gene mutations in a patient with microcytic anemia, low ferritinemia, and liver iron overload*. *Blood* 107, 4168-4170.
- BEARD J. L., 2007. *Recent evidence from human and animal studies regarding iron status and infant development*. *J. Nutr.* 137, 524S-530S.
- BLANC B., FINCH C. A., HALLBERG L., 1968. *Nutritional anemias*. Report of a WHO Scientific Group 405, 1-40.

- CDCP (Centers for Disease Control and Prevention), 2002. *Iron deficiency, United States, 1999–2000*. MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep. 51, 897–899.
- COLLARD K. J., 2009. *Iron homeostasis in the neonate*. Pediatrics 123, 1208–1216.
- CONGDON E. L., WESTERLUND A., ALGARIN C. R., PEIRANO P. D., GREGAS M., LOZOFF B., NELSON C. A., 2012. *Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years*. J. Pediatr. 160, 1027–1033.
- COOK J. D., 2005. *Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia*. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 18, 319–332.
- DE ANDRADE CAIRO R. C., RODRIGUES SILVA L., CARNEIRO BUSTANI N., FERREIRA MARQUES C. D., 2014. *Iron deficiency anemia in adolescents: a literature review*. Nutr. Hosp. 29, 1240–1249.
- DOMELLÖF M., BRAEGGER C., CAMPOY C., COLOMB V., DECSI T., FEWTRELL M., HOJSAK I., MIHATSCH W., MOLGAARD C., SHAMIR R., TURCK D., VAN GOUDOEVER J., 2014. *Iron requirements of infants and toddlers*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 58, 119–129.
- DUPIN H., 1992. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Rapport du centre national de coordination des études et recherches sur l'alimentation (CNERNA)*. Paris, Éditions Techniques et Documentation Lavoisier.
- GORCZYCA D., PRESCHA A., SZEREMETA K., JANKOWSKI A., 2013. *Iron status and dietary iron intake of vegetarian children from Poland*. Ann. Nutr. Metab. 62, 291–297.
- HOROWITZ K. M., INGARDIA C. J., BORGIDA A. F., 2013. *Anemia in pregnancy*. Clin. Lab. Med. 33, 281–291.
- KOULAOUZIDIS A., SAID E., COTTIER R., SAEED A. A., 2009. *Soluble transferrin receptors and iron deficiency, a step beyond ferritin. A systematic review*. J. Gastrointest. Liver Dis. 18, 345–352.
- KRAUSE A., NEITZ S., MÄGERT H. J., SCHULZ A., FORSMANN W. G., SCHULZ-KNAPPE P., ADERMANN K., 2000. *Leap-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity*. FEBS Lett. 480, 147–150.
- KROOT J. J., VAN HERWAARDEN A. E., TJALSMA H., JANSEN R. T., HENDRIKS J. C., SWINKELS D. W., 2012. *Second round robin for plasma hepcidin methods: first steps toward harmonization*. Am. J. Hematol. 87, 977–983.
- LAMBERT J.-F., BERIS P., 2006. *Pathophysiology and differential diagnosis of anaemia*. [W:] Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. Beaumont C., Beris P., Beuzard Y., Brugnara C. (red.). Paris (Centre Hayem, Hôpital Saint Louis) 72–101.
- LEE P., PENG H., GELBART T., WANG L., BEUTLER E., 2005. *Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 1906–1910.
- LENTNER C., 1981. *Tables scientifiques Geigy*. Bâle, Ciba-Geigy.
- LIPIŃSKI P., STARZYŃSKI R. R., GRALAK M. A., SMUDA E., OLIŃSKI R., TUDEK B., DZIAMAN T., KOWALCZYK P., USIŃSKA A., ZABIELSKI R., 2007. *Niedokrwistość na tle niedoboru żelaza u prosiąt – nowe spojrzenie na starą patologię*. Przeg. Hod. 11, 23–26.
- LIPIŃSKI P., STARZYŃSKI R. R., CANONNE-HERGAUX F., TUDEK B., OLIŃSKI R., KOWALCZYK P., DZIAMAN T., THIBAudeau O., GRALAK M. A., SMUDA E., WOLIŃSKI J., USIŃSKA A., ZABIELSKI R., 2010. *Benefits and risks of iron supplementation in anemic neonatal pigs*. Am. J. Pathol. 177, 1233–1243.
- LIPIŃSKI P., STYŚ A., STARZYŃSKI R. R., 2013. *Molecular insights into the regulation of iron metabolism during the prenatal and early postnatal periods*. Cell. Mol. Life. Sci. 70, 23–38.
- MACDOUGALL I. C., MAŁYSZKO J., HIDER R. C., BANSAL S. S., 2010. *Current status of the measurement of blood hepcidin levels in chronic kidney disease*. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5, 1681–1689.
- MCARDLE H. J., LANG C., HAYES H., GAMBLING L., 2011a. *Role of the placenta in regulation of fetal iron status*. Nutr. Rev. 69 (Suppl 1), S17–S22.
- MCARDLE H. J., GAMBLING L., KENNEDY C., 2011b. *Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome*. Proc. Nutr. Soc. 73, 9–15.
- NEMETH E., RIVERA S., GABAYAN V., KELLER C., TAUDORF S., PEDERSEN B. K., GANZ T., 2004. *IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin*. J. Clin. Invest. 113, 1271–1276.
- PARK C. H., VALORE E. V., WARING A. J., GANZ T., 2001. *Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver*. J. Biol. Chem. 276, 7806–7810.
- RAI D., ADELMAN A. S., ZHUANG W., RAI G. P., BOETTCHER J., LONNERDAL B., 2014. *Longitudinal changes in lactoferrin concentrations in human milk: a global systematic review*. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 54, 1539–1547.
- ROY C. N., ANDREWS N. C., 2005. *Anemia of inflammation: the hepcidin link*. Curr. Opin. Hematol. 12, 107–111.
- SIDDAPPA A. M., RAO R., LONG J. D., WIDNESS J. A., GEORGIEFF M. K., 2007. *The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations*. Neonatology 92, 73–82.
- SKIKNE B. S., 1998. *Circulating transferrin receptor assay – coming of age*. Clin. Chem. 44, 7–9.
- VILLAFUERTE F. C., CARDENAS R., MONGE C. C., 2004. *Optimal hemoglobin concentration and high altitude: a theoretical approach for Andean men at rest*. J. Appl. Physiol. 96, 1581–1588.
- WHO (World Health Organization), 2001. *Iron deficiency, anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers*. http://www.who.int/entity/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/en/ida_assessment_prevention_control.pdf.
- ZIMMERMAN M. B., 2008. *Methods to assess iron and iodine status*. Brit. J. Nutr. 99 (Suppl. 3), S2–S9.