

Rola biologiczna żelaza i witaminy B₁₂ objawy niedoboru, nadmiaru i suplementacja

The biological role of iron and vitamin B₁₂ – symptoms of deficiency, excess
and supplementation

dr n. farm. Monika Zielińska-Pisklak ¹, dr n. farm. Marzena Kuras ¹, Agata Grabowska ², Anna Babraj ²,
dr n. farm. Łukasz Szeleszczuk ³, dr n. farm. Dariusz Pisklak ³

¹ Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej

² SKN „Spektrum” przy Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej

³ Zakład Chemii Fizycznej

Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

 www.lekwpolsce.pl

Słowa kluczowe: żelazo, witamina B₁₂, niedokrwistość mikrocytarna, niedokrwistość megaloblastyczna.

Streszczenie: Żelazo i witamina B₁₂ (kobalamina) pełnią bardzo ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu. Wchodząc w skład hemu, kation żelaza z jednej strony bierze udział w wiązaniu różnych ligandów, z drugiej strony posiada zdolność zmiany stopnia utlenienia. Pierwszy z procesów wykorzystywany jest w przypadku hemoglobiny i odpowiada za przyłączenie cząsteczki tlenu lub dwutlenku węgla, a następnie ich transport we krwi. Druga z właściwości kationu żelaza wykorzystywana jest w cytochromach i stanowi jeden z etapów oddychania komórkowego. Witamina B₁₂ bierze natomiast udział w syntezie kwasu DNA, przemianach białek, tłuszczów, węglowodanów, tworzeniu osłonek mielinowych w układzie nerwowym, procesie powstawania hemoglobiny. Poniższy artykuł przedstawia rolę biologiczną zarówno żelaza, jak i witaminy B₁₂, które stanowią główne czynniki krwiotwórcze, niezbędne do prawidłowego przebiegu erythropoezy.

Keywords: iron, vitamin B₁₂, microcytic anemia, megaloblastic anemia.

Abstract: Iron and vitamin B₁₂ (cobalamin) play a very important role in the proper functioning of the human body. As a heme component, the iron cation is involved in the binding of various ligands, on the other hand it has the ability to change the degree of oxidation. The first of these processes is used in hemoglobin and is responsible for the binding of the oxygen or carbon dioxide molecule and their transport in the blood. The second feature of the iron cation is used in cytochromes and is one of the stages of cellular respiration. Vitamin B₁₂ is involved in the synthesis of DNA acid, metabolism of protein, fats, and carbohydrates, the formation of myelin in the nervous system, and the process of hemoglobin formation. The following article outlines the biological roles of both iron and vitamin B₁₂, which are the main hematopoietic factors that are necessary for the proper course of erythropoiesis.

Wprowadzenie

Niedokrwistość (*gr. anaemia*) jest stanem chorobowym, w którym dochodzi do spadku liczby czerwonych krwinek oraz ilości hemoglobiny do poziomu, który nie wystarcza do zapewnienia prawidłowego utlenowania tkanek obwodowych [1].

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) stężenie hemoglobiny u osób zdrowych powinno wynosić co najmniej: 11 g/dl – w przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat i kobiet w ciąży, powyżej 12 g/dl u dzieci w wieku 6-14 lat i u kobiet niebędących w ciąży oraz 13 g/dl u mężczyzn [2].

Kluczową sprawą w przypadku leczenia niedokrwistości jest ustalenie jej przyczyn. Klasyfikacja etiologiczna anemii pozwala wyróżnić:

- niedokrwistości pokrwotoczne (ostre lub przewlekłe) spowodowane utratą krwi;
- niedokrwistości hemolityczne (wrodzone, nabyte lub mieszane) związane ze skróconym czasem życia erytrocytów;
- niedokrwistości będące wynikiem upośledzonego wytwarzania erytrocytów.

Ta ostatnia grupa niedokrwistości może być spowodowana zanikiem szpiku kostnego (anemia hipoplastyczna, aplastyczna i dysplastyczna) lub niedoborem składników niezbędnych do produkcji erytrocytów (anemie niedoborowe, *ang. Deficiency Anaemias*) [3].

Do głównych czynników niezbędnych do prawidłowego przebiegu procesów krwiotwórczych należą żelazo i witamina B₁₂ (kobalamina) [4].

Anemię, która wynika z braku żelaza nazywamy niedokrwistością mikrocytarną lub syderopeniczną (IDA, *ang. Iron Deficiency Anaemia*), natomiast anemię będącą skutkiem deficytu witaminy B₁₂ określa się jako makrocytarną lub megaloblastyczną (MA, *ang. Megaloblastic Anaemia*) [5,6].

Niedokrwistość objawia się osłabieniem, sennością, blednością skóry i spojówek, zmianami w śluzówce (zanik brodawek językowych, biegunki, zajady w kąciach ust), zwiększoną łamliwością włosów i paznokci, obniżeniem odporności organizmu i sprawności psychicznej [7].

Rola biologiczna żelaza i skutki niedoboru

Żelazo jest jednym z głównych mikroelementów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Omawiany pierwiastek wchodzi w skład centrów aktywnych licznych enzymów, np. cytochromów, peroksydaz i katalaz oraz grup prostetycznych wielu ważnych białek z rodziny metaloprotein, tj. hemoglobiny, czy mioglobiny. Z tego względu żelazo jest niezbędne do prawidłowego przebiegu kluczowych procesów biologicznych [8].

Wchodząc w skład hemu, kation żelaza z jednej strony bierze udział w wiązaniu różnych ligandów, z drugiej strony posiada zdolność zmiany stopnia utlenienia [9]. Pierwszy ze wspomnianych procesów wykorzystywany jest w przypadku hemoglobiny i odpowiada za przyłączenie cząsteczki tlenu lub dwutlenku węgla, a następnie ich transport we krwi. Druga z omawianych właściwości kationu żelaza, polegająca na na przemiennej reakcjach utleniania i redukcji, wykorzystywana jest w centrach żelazo-

wo-siarkowych oraz cytochromach i stanowi jeden z etapów oddychania komórkowego (tzw. łańcuch oddechowy) [10].

Żelazo w organizmie ludzkim występuje w ilości ok. 3–4 g i jest zmagazynowane głównie w erytrocytach (hemoglobina), wątrobie (ferrytyna, hemosyderyna), mięśniach (mioglobina), osoczu (transferyna) i szpiku kostnym [11].

Omawiany pierwiastek śladowy można znaleźć w produktach mięsnych, gdzie występuje w łatwo przyswajalnej formie hemowej (Fe^{+2}), oraz w produktach zbożowych, jajach, roślinach strączkowych, szpinaku i burakach, gdzie występuje w formie niehemowej (Fe^{+3}), która wchłania się znacznie gorzej [12,13,14]. Wchłanianie żelaza zachodzi jedynie w jelicie cienkim (dwunastnica i jelito czcze). Warto pamiętać, iż absorpcji do enterocytów ulega jedynie żelazo II; żelazo III wymaga redukcji, aby mogło zostać wchłonięte przez barierę śluzówkową. Stężenie żelaza w surowicy regulowane jest przez hormon białkowy – hepcydynę [15].

Deficyty żelaza w organizmie najczęściej wynikają:

1. z nadmiernej utraty,
2. upośledzonego wchłaniania,
3. niedostatecznej podaży,
4. wzrostu zapotrzebowania na omawiany mikroelement.

Wśród przyczyn zwiększonego ubytku żelaza główne miejsca zajmują krwawienia z przewodu pokarmowego (np. choroba wrzodowa, żylaki przełyku, obfite miesiączki).

Zaburzenia absorpcji żelaza (przy dostatecznej podaży z dietą) wynikają natomiast najczęściej z nieswoistego zapale-

nia jelit, enteropatii glutenowej, obniżonej kwasowości soku żołądkowego.

Niedostateczny dowóz żelaza z pożywieniem występuje niezwykle rzadko i ma miejsce w przypadku stosowania diety wegańskiej.

Do niedoboru żelaza może dojść również w okresie zwiększonego zapotrzebowania na omawiany mikroelement, czyli w trakcie ciąży, laktacji, intensywnego wzrostu (noworodki, niemowlęta), czy dojrzewania [7].

Pierwszym objawem biochemicznym niedostatecznej podaży żelaza jest obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy krwi ($SF < 12 \mu g/l$), które związane jest z ujemnym bilansem tego pierwiastka i obniżeniem jego zapasów w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym. Następnie obserwuje się obniżone wysycenie transferyny ($TS < 16\%$) żelazem i wzrost wolnych protoporfiryn w erytrocytach ($FEP > 700 \mu g/l$ erytrocytów), które odzwierciedlają niedostatek żelaza potrzebnego do produkcji hemoglobiny [16]. Ostatnim symptomem niedokrwistości z niedoboru żelaza jest obniżenie stężenia hemoglobiny ($Hb < 12 g/dl$ – kobiety, $Hb < 13 g/dl$ – mężczyźni) oraz spadek objętości erytrocytu ($MCV < 80 fl$) [17].

Niedoborom żelaza i związanej z nimi niedokrwistości można zapobiec poprzez zwiększenie spożycia omawianego pierwiastka, poprawienie jego biodostępności dzięki wzbogacaniu pożywienia w składniki zwiększające wchłanianie oraz poprzez stosowanie suplementów diety zawierających żelazo i picie wód mineralnych bogatych w ten pierwiastek. Do czynników, które zwiększają wchłanianie żelaza należą: mięso, witamina C oraz prebiotyki [18,19,20].

Żelazo jest składnikiem wielu stosowanych doustnie produktów leczniczych i su-

plementów diety dostępnych na polskim rynku; we wspomnianych preparatach występuje w postaci fumaranu, glukonianu, siarczanu, cytrynianu, pirofosforanu, diglicynianu oraz proteinianobursztynianu.

W rzadkich przypadkach ciężkich niedokrwistości stosuje się preparaty parenteralne, głównie wlewy i iniekcje, w których żelazo występuje w postaci izomaltozydu lub kompleksów z karboksymaltozą albo poliizomaltozą. Przy wyborze preparatu żelaza należy pamiętać, iż lepiej przyswajalne są sole żelaza II (np. fumaran żelazawy lub fumaran żelaza II) niż połączenia żelaza III (cytrynian żelazowy lub cytrynian żelaza III) [21,22]. Żelazo w preparatach zarejestrowanych jako produkty lecznicze do stosowania doustnego najczęściej występuje w postaci siarczanu żelaza II; w przypadku suplementów diety natomiast najczęściej mamy do czynienia z fumaranem żelaza II, który również wykazuje dobrą biodostępność [23]. Wśród form preparatów zawierających żelazo, przeznaczonych do stosowania doustnego możemy wyróżnić: tabletki, tabletki powlekane, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, kapsułki, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, mikrokapsułki z żelazem w postaci liposomów, mikrokapsułki z żelazem w formie tabletek uwalniających substancję leczniczą w jamie ustnej, tabletki do żucia, tabletki musujące, zawiesiny, krople, roztwory, syropy, proszki do sporządzania zawiesin.

Rola biologiczna witaminy B₁₂ i skutki niedoboru

Witamina B₁₂ (kobalamina) należy do grupy witamin rozpuszczalnych w wodzie. Stanowi związek kompleksowy złożony z czterech sprzężonych pierścieni pirolowych,

tworzących układ makrocykliczny (korynoidowy) z atomem kobaltu (Co III) w części centralnej. Wspomniana substancja może występować w czterech podstawowych formach chemicznych – jako cyjanokobalamina (z grupą –CN), metylokobalamina (z grupą –CH₃), hydroksykobalamina (z grupą –OH) lub jako tzw. koenzym B₁₂, czyli 5'-deoksyadenozylkobalamina (z ugrupowaniem 5'-deoksyadenozynowym) [24].

Kobalamina jest kofaktorem dwóch bardzo ważnych enzymów, biorących udział w reakcjach metylacji zachodzących w organizmie: syntazy metioninowej (tworzenie metioniny z homocysteiny) oraz mutazy metylomalonylo-CoA (konwersja metylomalonylo-CoA do sukcylo-CoA). Jako donor grup metylowych (w postaci metylokobalaminy) bierze udział w syntezie kwasu DNA (odtworzenie materiału genetycznego) [25], przemianach białek, tłuszczów, węglowodanów [26,27], tworzeniu osłonek mielinowych w układzie nerwowym [28], procesie dojrzewania prekursorów erytrocytów i leukocytów [29] oraz powstawaniu hemoglobiny [30].

Witamina B₁₂ występuje głównie w produktach pochodzenia zwierzęcego, tj. w mięsie, rybach, jajkach, mleku i jego przetworach oraz drożdżach. Zalecane dzienne spożycie wynosi od 0,9 µg do 1,8 µg u dzieci, od 1,8 do 2,4 u młodzieży i dorosłych oraz 2,6-2,8 µg u kobiet w ciąży i karmiących [31]. W żołądku pod wpływem pepsyny i kwasu solnego kobalamina uwalnia się z pokarmu i wiąże się z glikoproteiną wytwarzaną przez komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka, tzw. czynnikiem wewnętrznym (ang. *Intrinsic Factor*), zwanym czynnikiem Castle'a. Witamina wchłania się w końcowym odcinku jelita cienkiego, we krwi transportowana

jest w połączeniu z białkami – haptokoryną i transkobalaminami [32,33].

Niedobory witaminy B₁₂ wynikają głównie ze źle zbilansowanej diety, zawierającej zbyt mało produktów pochodzenia zwierzęcego, zaburzeń wchłaniania i nasilonego wydalania omawianej witaminy, występujących w przebiegu wielu schorzeń oraz interakcji pomiędzy witaminą B₁₂ a przyjmowanymi przewlekłe lekami [34]. Z tego względu deficyty omawianej witaminy dotyczą głównie wegetarian i wegan, osób nadużywających alkoholu lub niedożywionych.

Niedostateczne wchłanianie związane jest z chorobą Addisona-Biermera (zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu autoimmunologicznym), z wrodzonym niedoborem czynnika Castle'a, rakiem żołądka, gastrektomią, chorobami jelit o podłożu zapalnym (choroba Leśniowskiego-Crohna, celiakia) [35]. Wśród leków, które przy przewlekłym podawaniu mogą powodować upośledzenie wchłaniania witaminy B₁₂, należy wyróżnić inhibitory pompy protonowej [36] oraz doustne leki przeciwcukrzycowe z grupy biguanidów [37]. Niedobór witaminy B₁₂, poza typowymi symptomami anemii, powoduje również charakterystyczne objawy neurologiczne (dętwienia rąk i nóg, zaburzenia chodu, zaburzenia funkcji poznawczych, depresję, manię, zmienność nastroju, urojenia, zespoły otępienne, zmniejszenie napięcia mięśniowego, zaburzenia widzenia i słuchu, upośledzenie czucia głębokiego i dotyku oraz temperatury i bólu) oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, tj. utratę czucia smaku i łaknienia oraz pieczenie, powiększenie i zmianę barwy języka [38].

Podstawowe objawy biochemiczne niedokrwistości związanej z niedoborem wita-

miny B₁₂ obejmują spadek poziomu witaminy B₁₂ w osoczu poniżej 150 pmol/l (często występują wyniki fałszywie dodatnie lub ujemne), wzrost > 20 μmol/l stężenia homocysteiny, wzrost > 400 nmol/l stężenia kwasu metylomalonowego oraz wzrost średniej objętości erythrocytu (MCV zwykle > 100 fl) [39].

Niedoborom witaminy B₁₂ i związanej z nimi niedokrwistości można zapobiec poprzez zwiększenie spożycia pokarmów pochodzenia zwierzęcego oraz poprzez zastosowanie preparatów zawierających tę witaminę. Witamina B₁₂ jest składnikiem wielu doustnych produktów leczniczych i suplementów diety dostępnych na polskim rynku; we wspomnianych preparatach cyjanokobalamina występuje w postaci tabletek, tabletek powlekanych, tabletek uwalniających substancję leczniczą w jamie ustnej, kapsulek, kropli oraz proszków do sporządzania roztworów.

Warto pamiętać, iż w przypadku stwierdzonych niedoborów witaminy B₁₂, przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić przyczynę deficytu kobalaminy. *Najczęstszą przyczyną bowiem nie jest zbyt mała podaż tej witaminy z pożywieniem, lecz jej niedostateczne wchłanianie.* W takich przypadkach witamina B₁₂ najczęściej podawana jest pozajelitowo w postaci wstrzyknięć domięśniowych (i.m., *intramuscularis*) lub podskórnych (s.c., *subcutanea*).

Podsumowanie

- Żelazo i witamina B₁₂ należą do głównych czynników krwiotwórczych dostarczanych z pożywieniem, niezbędnych do prawidłowego przebiegu erythropoezy.

- Długotrwały niedobór żelaza i witaminy B₁₂ wiąże się z wystąpieniem objawów niedokrwistości niedoborowych o różnym charakterze, odpowiednio: mikro- lub makrocytarnych.
- W przypadku wystąpienia objawów anemii, jak osłabienie, senność, brak energii, obniżenie odporności, czy spadek sprawności umysłowej, przed rozpoczęciem suplementacji warto ustalić jej przyczynę.
- Głównym źródłem zarówno omówionego w niniejszym artykule mikroelementu, jak i witaminy są produkty pochodzenia zwierzęcego.
- Niedoborem omówionych czynników krwiotwórczych najbardziej zagrożone są osoby:
 - cierpiące na schorzenia żołądka i jelit (upośledzone wchłanianie);
 - przyjmujące długotrwałe doustne leki przeciwcukrzycowe z grupy biguanidów oraz inhibitory pompy protonowej (zmniejszone wchłanianie);
 - w trakcie intensywnego wzrostu (dzieci, młodzież) oraz w czasie ciąży i laktacji (zwiększone zapotrzebowanie);
 - stosujące restrykcyjne diety odchudzające lub wegańskie/wegetariańskie (zmniejszona podaż z pożywieniem).



Piśmiennictwo:

1. Beutler E., Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*, 2006, 107: 1747–1750.
2. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1).
3. Janz T.G., Johnson R.L., Rubenstein S.D. Anemia in the emergency department: evaluation and treatment. *Emergency medicine practice*, 2013,15: 1–15.
4. Badham J, Zimmermann MB, Kraemer K. eds. *Nutritional Anemia*. Basel, Switzerland: Sight and Life Press, 2007.
5. Mach-Pascual S., Darbellay R., Pilotto P.A., Beris P. Investiga-

- tion of microcytosis: A comprehensive approach. *European Journal of Haematology*, 1996, 57: 54–61.
6. Fyfe J.C., Madsen M., Hojrup P., et al. The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood*, 2004, 103: 1573–1579.
7. Orlicz - Szczęśna G., Żelazowska-Posiej J., Kucharska K., Niedokrwistość z niedoboru żelaza. *Current Problems of Psychiatry*, 2011, 12:590-594.
8. Andrews N.C., Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*, 2008, 112: 219–230.
9. Ponka P., Cell biology of heme. *American Journal of Medical Science*, 1999, 318: 241–256.
10. Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Galy B. et al. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell*, 2010, 142: 24–38.
11. Erdman J.W., Macdonald I.A., Zeisel S.H., Present knowledge in nutrition. Wiley-Blackwell, wyd 10, Waszyngton, 2012.
12. Hurrell R., Egli I., Iron bioavailability and dietary reference values. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2010, 91:1461S-1467S.
13. Carpenter C.E., Mahoney A.W., Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1992, 31:333–367.
14. Anderson G.J., Frazer D.M., Mckie A.T. et al., Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism. *Biometals*, 2005, 18,339–348.
15. Ganz T., Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 2003, 102: 783–8.
16. Caquet R., 250 badań laboratoryjnych, wyd. 1, 2009, PZWL, Warszawa.
17. Sulek K., Diagnostyka i leczenie niedokrwistości. Dmoszyńska A., Robak T. red., Podstawy hematologii. Lublin, Wydawnictwo Czelej: 2003, 185-189.
18. Laparra J.M., Díez-Munición M., Herrero M., et al., Structural differences of prebiotic oligosaccharides influence their capability to enhance iron absorption in deficient rats. *Food & Function*, 2014, 5: 2430-2437.
19. Hurrell R.F., Reddy MB, Juillerat M et al., Meat protein fractions enhance nonheme iron absorption in humans. *Journal of Nutrition*, 2006, 136: 2808-2812.
20. Hallberg L., Brune M., Rossander L., The role of vitamin C in iron absorption. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research Suppl.*, 1989, 30: 103-108.
21. Hoppe M., Hallberg L., Hulthén L., The importance of bioavailability of dietary iron in relation to the expected effect on iron fortification. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 62: 761–769.
22. Brise H., Influence of meals on iron absorption in oral iron therapy. *Acta Medica Scandinavica Suppl*, 1962, 376: 39-45.
23. Harrington M., Hotz C., Zeder C., Polvo G.O., Villalpando S., Zimmermann M.B., Walczyk T., Rivera J.A., Hurrell R.F. A comparison of the bioavailability of ferrous fumarate and ferrous sulfate in non-anemic Mexican women and children consuming a sweetened maize and milk drink. *Eur J Clin Nutr*. 2011, 65, 20-25.
24. Beck W.S., Cobalamin (Vitamin B12). In: *Handbook of Vitamins*, 3d ed. Rucker R.B., Suttie J.W., McCormick D.B., Machlin L.J. Eds, Marcel Dekker Inc., New York 2001, pp. 466-476.
25. Brunaud L., Alberto J.M., Ayav A., et al., Effects of vitamin B12 and folate deficiencies on DNA methylation and carcinogenesis in rat liver. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2003, 41: 1012-9.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.
Oddano do publikacji: 15.05.2017 Copyright© Medyk Sp. z o.o.

Corresponding author:
dr n. farm. Monika Pisklak-Zielińska
mpisklak@wum.edu.pl