

Niedobór żelaza bez anemii (IDNA) jako przyczyna przewlekłego zmęczenia?

Krótką analiza powszechnego problemu medycznego

Iron deficiency without anaemia (IDNA) as a cause of chronic fatigue? Brief analysis of a common medical problem

lek. Oskar Puk

Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Jana Biziela w Bydgoszczy

■ **Słowa kluczowe:** anemia, niedobór żelaza, niedobór żelaza bez anemii, suplementacja żelaza, zmęczenie.
■ **Keywords:** anaemia, iron deficiency, iron deficiency without anaemia, iron supplementation, fatigue.
■ **Abstract:** Iron is an essential element for the functioning of the human body. It is crucial not only for erythropoiesis, but also for many of the processes taking place at the cellular level. Its deficiency affects about 2 billion people worldwide and is also common in developed countries. Iron deficiency without anaemia (IDNA) can cause excessive fatigue and worse functional performance. Proper iron supplementation, even with a relatively low dose of about 100 mg per day, can significantly improve the well-being and functioning of patients with absolute or functional iron deficiency without anaemia.

■ Wprowadzenie

Żelazo jest pierwiastkiem niezbędnym do funkcjonowania ludzkiego organizmu. Jest kluczowe nie tylko dla erytropoezy, ale także dla wielu reakcji zachodzących na poziomie komórkowym, których jest katalizatorem ze względu na swoje właściwości oksydoredukcyjne.

Niedobór żelaza jest powszechnym problemem i dotyczy ok. 2 mld. osób na całym świecie [1]. W krajach rozwiniętych, takich jak Polska, można oszacować, że problem ten dotyka kilku procent dorosłych i kilkanaście pro-

cent dzieci [1]. Jednak w konkretnych grupach, np. kobiety w ciąży, osoby starsze, odsetek ten może być znacznie większy.

Niedobór żelaza jednoznacznie kojarzy się z anemią, jednak coraz częściej zauważalny jest **niedobór żelaza bez anemii (IDNA)**, który w niektórych populacjach dotyczy nawet ponad 50% kobiet i kilku procent mężczyzn [2,3]. Osoby takie mogą mieć absolutny niedobór żelaza, czyli stężenie ferrytyny w surowicy poniżej 30 µg/L (100 µg/L dla osób z chorobami przewlekłymi) lub czynnościowy niedobór żelaza,

czyli poziom ferrytyny 100-300 µg/L, przy wysyceniu transferryny poniżej 20% [2,4].

Przy takich parametrach pacjent może mieć objawy charakterystyczne dla anemii, czyli zmęczenie i osłabienie sprawności ruchowej, nawet jeśli nie rozwinęła się jeszcze ta choroba. Celem niniejszego artykułu jest przybliżenie roli żelaza w metabolizmie organizmu, jego roli poza erytropoezą i nakreślenie, w jaki sposób IDNA może wpływać na funkcjonowanie człowieka, czy może powodować przewlekłe zmęczenie i czy warto ten stan rozpoznawać i leczyć.

■ Rola żelaza w gospodarce energetycznej organizmu

Żelazo jest głównie wykorzystywane do produkcji hemoglobiny i formowania czerwonych krwinek, aż 70% tego pierwiastka przyswojonego w pokarmach jest zużywane na hematopoezę [5]. To główne i uprzywilejowane wykorzystanie tego pierwiastka w ludzkim ciele, na co wskazuje fakt, że **nawet niewielka anemia jest związana ze znacznym obniżeniem ilości białek zawierających żelazo w komórkach**, co może niezależnie wpływać na pogorszenie funkcjonowania organizmu. Wynika to z faktu, iż żelazo może służyć nie tylko jako transporter tlenu, ale jego właściwości oksydoredukcyjne i dodatni ładunek kationów są wykorzystywane przez wiele białek zarówno do katalizowania przeprowadzanych przez nie przemian, jak też do stabilizacji ich struktury. W takich enzymach żelazo współtworzy grupy prostetyczne, z których najczęściej występuje hem i tzw. centra żelazowo-siarczkowe.

Jeśli mowa o gospodarce energetycznej organizmu, na myśl przychodzi mitochondria. Kluczowym elementem funkcjonowania tych organelli jest szlak oddechowy, który z wykorzystaniem tlenu produkuje energię w postaci adenosynotryfosforanu (ATP). Bardzo ważnymi enzymami w tym procesie są cytochrom C oraz dehydrogenaza NADH/oksydoreduktaza NADH-koenzym Q, które w swojej strukturze zawierają żelazo [5]. Z powyższego jasno wynika, że

pierwiastek ten jest niezbędny dla szlaku oddechowego, a co za tym idzie dla gospodarki energetycznej i funkcjonowania wszystkich komórek organizmu.

Kolejnym przykładem znamiennej roli żelaza na poziomie komórki jest jego **uczestniczenie w procesach syntezy i naprawy DNA**, jako że współtworzy wiele białek za to odpowiedzialnych, takich jak syntaza, prymaza i helikaza DNA [5]. Kiedy uszkodzenie DNA osiągnie punkt krytyczny, komórka jest przekierowywana na szlak apoptozy, która jest procesem pochłaniania dużych energii i wymagającym uprzątnięcia resztek komórkowych. Następnie należy stworzyć nową komórkę w miejsce tej zniszczonej, co wymaga dalszego nakładu energii oraz białek zawierających żelazo do produkcji ATP, DNA i innych cząsteczek. W ten sposób niedobór żelaza na poziomie komórkowym może powodować zaburzenie pracy narządu.

Jak powszechnie wiadomo, żelazo, współtworząc **hemoglobinę**, bierze udział w transporcie tlenu do komórek i zabieraniu z nich dwutlenku węgla. Większość komórek ma zapas tlenu i energii pozwalający im normalnie funkcjonować tylko przez kilka, do kilkudziesięciu sekund. Inaczej wygląda to w przypadku mięśni, które mają swój zapas tlenu w postaci związanej z mioglobina, białkiem zawierającym hem, a co za tym idzie – żelazo. To właśnie te wewnętrzne rezerwy mięśni pozwalają im pracować wydajniej, nawet przy chwilowej przerwie w dostawie tlenu. Oczywiście w komórkach tych zachodzą także, jakże ważne, reakcje beztlenowe, jednak wydajność tych procesów w produkowaniu energii jest znacznie niższa.

■ Żelazo a układ immunologiczny

Układ immunologiczny jest bardzo aktywny, zachodzą w nim ciągłe zmiany, limfocyty produkują przeciwciała, a komórki źerne poszukują, rozpoznają i niszczą drobnoustroje, często w ten sposób kończąc życie. Ciągłość produkcji tych komórek jest kluczowa dla obrony ludzkiego

Zmęczona ciągłym

zmęczeniem?

Floradix® z żelazem

Żelazo przyczynia się do zmniejszenia **uczucia zmęczenia i znużenia** oraz pomaga w prawidłowym funkcjonowaniu **układu odpornościowego**

- płynna formuła, wysoka przyswajalność
- witamina C zwiększa wchłanianie żelaza
- nie powoduje zaparć
- bez substancji konserwujących, barwników, laktozy
- odpowiedni dla wegetarian
- bezpieczny dla kobiet w ciąży i w trakcie karmienia piersią

stworzony dla
Kobiet



organizmu i żelazo ma w tym swój udział. Jednak nie jest to jego jedyna rola, jako składowa mieloperoksydazy i syntazy tlenu azotu (NOS) jest niezbędne dla komórek fagocytujących do zniszczenia pochłoniętych patogenów za pomocą tzw. *oxydative burst* [„wybuchu oksydacyjnego”, czyli szybkiego uwolnienia reaktywnych form tlenu (RFT), anionu ponadtlenkowego (O^{2-}) i nadtlenu wodoru (H_2O_2) z różnych typów komórek, co jest zazwyczaj wykorzystywane do obrony immunologicznej ssaków, ale odgrywa również rolę w sygnalizacji komórkowej – przyp. red.] [5]. Oczywiście funkcjonowanie układu immunologicznego, jak i pozostałych, jest dużo bardziej skomplikowane, ale celem tego artykułu jest wskazanie, że **niedobór żelaza na poziomie komórkowym, który wcale nie musi występować wraz z anemią, może znacząco zaburzyć kluczowe dla organizmu procesy.**

■ Niedobór żelaza w niewydolności serca

Mając na uwadze ważną rolę żelaza w funkcjonowaniu komórek mięśniowych, Jankowska i wsp. postanowili zbadać wpływ jego niskiego stężenia na tolerancję wysiłku wśród osób z przewlekłą niewydolnością serca [6]. Spośród 443 uczestników badania z frakcją wyrzutową $26 \pm 7\%$, $35 \pm 4\%$ miało absolutny bądź czynnościowy niedobór żelaza. Badacze wykazali, że deficyt ten jest niezależnym czynnikiem przewidującym gorszy wynik w standardowej próbie wysiłkowej [6].

Analizując powyższe badanie można by założyć, że suplementacja żelaza będzie wspomagała tolerancję wysiłku wśród osób z przewlekłą niewydolnością serca, co zdaje potwierdzać metaanaliza przeprowadzona przez Avni i wsp., która wykazała, że dożylna suplementacja żelaza u tego typu pacjentów znacznie poprawia wydolność chorych w teście marszu 6-minutowego, niezależnie od tego, czy mieli oni anemię, czy też nie [7].

Wyniki powyższych badań wskazują, że **suplementacja żelaza**, nawet u pacjentów bez

anemii, może wspomagać ich wydolność i rehabilitację, prawdopodobnie poprzez poprawę funkcjonowania zarówno mięśni szkieletowych, jak i poprzecznie prążkowanego serca.

■ Żelazo a hormony tarczycy

Ciekawym aspektem jest potencjalny wpływ niedoboru żelaza na aktywność hormonalną tarczycy. Jako że hem jest grupą prostetyczną peroksydazy tarczycowej, enzymu kluczowego dla produkcji tyroksyny (T4) i trijodotyroniny (T3), niedobór żelaza może upośledzić tworzenie tych hormonów i zaburzyć funkcjonowanie tarczycy, a co za tym idzie, wpłynąć na metabolizm całego organizmu [7].

■ Niedobór żelaza a zmęczenie

Biorąc pod uwagę powyższe dane, można stwierdzić, że niedobór żelaza obniża wydolność organizmu poprzez różnorodne mechanizmy niezwiązane z zaburzoną produkcją erytrocytów. Wynikałoby z tego, że **osłabienie i inne niespecyficzne objawy niedoboru żelaza mogą się już pojawić, zanim u chorego rozwinie się anemia.**

Nadal niewiele wiadomo o niedoborze żelaza bez anemii (IDNA) – czy taki stan jest wywoływany przejściowymi brakami suplementacji żelaza w diecie, czy stałym niskim jego spożyciem, czy poprzedza anemię na tygodnie, czy raczej miesiące przed jej wystąpieniem, czy zawsze prowadzi do anemii i co najważniejsze, jakie jest optymalne leczenie tego typu przypadku.

Chociaż suplementacja żelaza u pacjentów bez anemii wciąż wzbudza kontrowersje, badania epidemiologiczne dowodzą, że IDNA dotyka wiele osób, więc właściwe podejście do tego problemu wydaje się istotne klinicznie [3].

Houston i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny badań na ten temat [8]. Spośród 1170 pacjentów 713 otrzymywało żelazo doustnie w średniej dawce $86,9 \pm 49,1$ mg pierwiastka na dobę, 395 dożylnie w średniej dawce 566 ± 330 mg na dobę, a reszta badanych otrzymywało żelazo domięśniowo, co nie

będzie szczegółowo opisane, jako że ta droga podania nie jest rekomendowana [8]. Średni czas trwania suplementacji we wszystkich badaniach wynosił 46+/-30 dni. Poziom zmęczenia u większość pacjentów był oceniany za pomocą standaryzowanych testów: *Piper Fatigue Scale*, *Brief Fatigue Inventory questionnaire* i innych. Suplementacja żelaza wiązała się z poprawą samopoczucia i niższymi wynikami w wyżej wymienionych skalach oceniających zmęczenie, ze standaryzowaną różnicą średnich (SMD) wynoszącą - 0,38 (CI 95%-0,52, -0,23), co wskazuje na umiarkowany efekt terapeutyczny, jednakże naukowcy zaznaczyli, że efekt był tym znaczniejszy, im większy był początkowy niedobór żelaza [8]. Co ciekawe, pomimo braku anemii, suplementacja wiązała się także ze wzrostem stężenia hemoglobiny, średnio o 4,01 g/L (CI 95% 1,22-6,81) [8]. Jednak oprócz poprawy samopoczucia i parametrów laboratoryjnych pacjenci poddani suplementacji nie uzyskiwali lepszych wyników w testach wydolnościowych [8]. Może to być związane ze zmniejszoną codzienną aktywnością badanych, wynikającą z dotychczasowego zmęczenia i dopiero podaż żelaza wraz ze zmianą trybu życia dałaby wymierne efekty w testach sprawnościowych.

Suplementacja żelaza nie wiązała się z występowaniem objawów niepożądanych, chociaż nietolerancja pokarmowa stosunkowo często towarzyszyła podaży domięśniowej, która nie jest obecnie zalecana ze względu na mniejszą efektywność i zwiększony odsetek powikłań.

■ Niedobór żelaza u osób starszych

Niedobór żelaza jest poważnym problemem zdrowotnym również w krajach rozwiniętych, a szczególnie narażoną na ten problem grupą są osoby starsze, m.in. ze względu na liczne choroby, zmniejszony apetyt i ograniczoną aktywność fizyczną. Należy również pamiętać, że wiele leków może upośledzać wchłanianie się żelaza z pokarmu, np. powszechnie stosowane inhibitory pompy protonowej (IPP).

Aby ocenić skalę tego zjawiska i jego znaczenie dla zdrowia osób w podeszłym wieku, Neidlein i wsp. przebadali 224 pacjentów w wieku 65-97 lat przyjętych na oddział geriatry [9]. Podczas minimum 2-tygodniowego pobytu każdy pacjent uczestniczył w standardowym programie rehabilitacyjnym oraz dodatkowo trenował minimum dwa razy dziennie po 30 minut [9]. Badania laboratoryjne wykazały, że 41% chorych miało niedobór żelaza, z czego u większości był to niedobór funkcjonalny. Niedobór żelaza był niezależnym wskaźnikiem gorszej sprawności ruchowej pacjentów [9]. Najlepszy efekt rehabilitacji i poprawa siły mięśniowej w porównaniu do stanu z dnia przyjęcia była wśród osób z niedoborem żelaza, które otrzymywały odpowiednią suplementację [9]. Badanie to wskazuje, że **wśród osób starszych niedobór żelaza bez anemii wiąże się z obniżoną sprawnością ruchową**, a suplementacja tego pierwiastka wraz z rehabilitacją w znacznym stopniu poprawiają stan pacjentów. Co za tym idzie, można przypuścić, iż nawet w przypadku braku anemii dodatkowa podaż żelaza może być korzystna dla osób w podeszłym wieku, poprawiając ich wydolność ruchową.

■ Leczenie niedoboru żelaza

Dzienne zapotrzebowanie organizmu na żelazo wynosi ok. 25 mg i jest ono zużywane na erytropoezę, metabolizm komórkowy i tracone, np. poprzez krwawienie z dziąseł podczas mycia zębów, czy w podczas menstruacji [10]. Z dostarczanych każdego dnia 25 mg większość, 20-25 mg, pochodzi z fizjologicznego rozpadu erytrocytów, a z pokarmów tylko około 1-2 mg [10].

Należy pamiętać, że organizm nie ma żadnego fizjologicznego mechanizmu pozbywania się nadmiaru żelaza, więc jest ono kumulowane, co w skrajnych przypadkach może prowadzić do takich patologii jak np. uszkodzenie wątroby, dlatego odpowiedni balans jego zużycia i podaży jest bardzo ważny. Ze względu na dobrą przy-

swajalność i bardzo niewiele poważnych działań niepożądanych suplementacja doustna wydaje się być najodpowiedniejsza zarówno dla pacjentów leczonych w domu, jak i w szpitalu [10].

Siarczan żelaza (II), glukonian żelaza (II) i fumaran żelaza (II) są jednymi z najlepiej przyswajalnych doustnych związków żelaza. W przypadku znacznego niedoboru zalecana jest dawka ok. 1000 mg żelaza na dobę, jednak nie należy stosować dużych dawek bez odpowiednich badań laboratoryjnych i konsultacji z lekarzem [10].

W opisanych powyżej badaniach naukowych pacjenci otrzymywali dawki do ok. 100 mg na dobę i to wystarczyło do wywołania odpowiedniego efektu, np. zmniejszenia uczucia zmęczenia [8]. Tej wysokości niższe dawki powinny wspomóc metabolizm organizmu bez patologicznego zaburzania równowagi zużycia i podaży żelaza.

■ Podsumowanie

Żelazo jest pierwiastkiem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmu nie tylko ze względu na produkcję czerwonych krwinek, ale także funkcjonowanie mięśni, białych krwinek i metabolizm komórkowy.

Jego niedobór jest poważnym problemem medycznym i dotyczy ok. 2 mld osób na całym świecie, jednak może być niedoszacowany, ze względu na niską rozpoznawalność IDNA, w szczególności funkcjonalnego niedoboru żelaza, który występuje przy prawidłowym stężeniu hemoglobiny i liczbie erytrocytów. Stan ten może powodować przewlekłe zmęczenie i pośrednio lub bezpośrednio wpłynąć na sprawność ruchową pacjentów.

Suplementacja nawet niewielkiej ilości żelaza – ok. 100 mg na dobę może poprawić wydolność pacjentów z chorobami przewlekłymi, a także osób starszych i w znaczny sposób obniżyć poziom zmęczenia wśród osób dorosłych. © P

lek. Oskar Puk
oskar.p.puk@gmail.com
Nadesłano: 23-02-2021

Piśmiennictwo:

- Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet*. 2007 Aug 11;370(9586):511-20. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61235-5. PMID: 17693180.
- DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am*. 2017 Mar;101(2):319-332. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.004. Epub 2016 Dec 8. PMID: 28189173.
- Abuaisha M, Itani H, El Masri R, Antoun J. Prevalence of Iron Deficiency (ID) without anemia in the general population presenting to primary care clinics: a cross-sectional study. *Postgrad Med*. 2020 Apr;132(3):282-287. doi: 10.1080/00325481.2020.1715701. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31933400.
- Eisenga MF, Bakker SJ, Gaillard CA. Definition of functional iron deficiency and intravenous iron supplementation. *Lancet Haematol*. 2016 Nov;3(11):e504. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30152-1. PMID: 27968819.
- Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Curr Med Res Opin*. 2018 Jan;34(1):81-93. doi: 10.1080/03007995.2017.1394833. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29050512.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Ponikowski P. (2011). Iron Deficiency Predicts Impaired Exercise Capacity in Patients With Systolic Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 17(11), 899–906. doi:10.1016/j.cardfail.2011.08.003
- Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2012 Apr;14(4):423-9. doi: 10.1093/eurjhf/hfs017. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22348897.
- Houston BL, Hurrie D, Graham J, Perija B, Rimmer E, Rabbani R, Bernstein CN, Turgeon AF, Fergusson DA, Houston DS, Abou-Setta AM, Zarychanski R. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018 Apr 5;8(4):e019240. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019240. PMID: 29626044; PMCID: PMC5892776.
- Neidlein, S., Wirth, R. & Pourhassan, M. Iron deficiency, fatigue and muscle strength and function in older hospitalized patients. *Eur J Clin Nutr* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00742-z>
- Ning S, Zeller MP. Management of iron deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):315-322. doi: 10.1182/hematology.2019000034. PMID: 31808874; PMCID: PMC6913441.