

# Homeostaza żelaza u noworodków

Keith J. Collard, BSc, MSc, PhD

Autor deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu.

## STRESZCZENIE

Regulacja dostępności pierwiastków śladowych w organizmie ma decydujące znaczenie w okresie szybkiego wzrostu i różnicowania w życiu płodowym oraz noworodkowym. Zarówno niedobór, jak i nadmiar jonów żelaza w pierwszych tygodniach życia może mieć poważne konsekwencje dla dalszego rozwoju psychoruchowego, które mogą się utrzymywać aż do dorosłości i nie można ich skorygować, przywracając prawidłowe wartości stężeń żelaza. W tym artykule zwięźle przedstawiono przegląd współczesnej wiedzy na temat sposobu, w jaki noworodki, szczególnie urodzone przedwcześnie, są w stanie (lub nie) regulować stężenie jonów żelaza w organizmie w zależności od potrzeb fizjologicznych. Badano pourodzeniowy rozwój mechanizmów ważnych dla zachowania homeostazy jonów żelaza, takich jak: transport jelitowy, transport zewnątrzkomórkowy, wchłanianie do wnętrza komórki i magazynowanie, regulacja wewnątrzkomórkowa oraz regulacja ogólnoustrojowa. Omówiono kwestię, jak poszczególne czynniki, występujące u chorego noworodka i wcześniaka, mogą niekorzystnie wpływać na homeostazę jonów żelaza i zaostrzać stres oksydacyjny wywołany jonami żelaza predysponujący do wystąpienia u dziecka zakażenia bakteryjnego, a przez to pogarszający jeszcze bardziej jego stan kliniczny. Artykuł kończy się dyskusją na temat obszarów względnej niewiedzy, wymagających szybkiego wyjaśnienia w badaniach dotyczących homeostazy żelaza, która ma decydujące znaczenie dla rozwoju dziecka.

Żelazo (jony żelaza) odgrywa zasadniczą rolę w wielu ważnych procesach biochemicznych.<sup>1</sup> Podobnie jak w przypadku wszystkich substancji odżywczych, zapotrzebowanie na żelazo jest większe w czasie szybkiego wzrostu i różnicowania w późniejszym okresie życia płodowego i u noworodków. Skutkiem upośledzonej homeostazy żelaza w tym okresie życia może być zaburzony dalszy rozwój.

Niewystarczające stężenia żelaza tkankowego mogą doprowadzić do ograniczenia erytropoezy i upośledzenia przenoszenia tlenu do tkanek. Układ nerwowy, który bardzo szybko rozwija się w końcowym okresie życia płodowego i we wczesnym okresie noworodkowym, jest szczególnie wrażliwy na niedobór lub nadmiar żelaza.<sup>2</sup> W rezultacie niedokrwistość, niedobór lub nadmiar żelaza mogą wywierać silny wpływ na rozwój psychoruchowy, przy czym zmian spowodowanych niedoborem żelaza nie można cofnąć, stosując suplementację żelaza,<sup>3-5</sup> a zmiany spowodowane nadmiarem żelaza mogą utrzymywać się aż do okresu dorosłości.<sup>6-8</sup> Dlatego też wszystkie zdarzenia, które występują we wczesnym okresie życia, mogą mieć długotrwały wpływ na funkcjonowanie neuronów w dorosłym życiu. Mechanizm, w którym niedobór jonów żelaza zaburza rozwój mózgu, nie został w pełni poznany. Może on obejmować ogólne niedobory metaboliczne, zaburzenia mielinizacji, zaburzenia procesu synaptogenezy<sup>9</sup> oraz zmiany swoistych funkcji neuroprzekazników.<sup>5</sup> Nadmiar żelaza może ujawniać swój szkodliwy wpływ przez zdolność do tworzenia wolnych rodników w reakcjach Fentona i Hebera-Weissa.<sup>9</sup>

Nadmiar żelaza sprzyja również kolonizacji bakteryjnej.<sup>10</sup> Wysuwane są również sugestie, że u wcześniaków otrzymujących transfuzje krwi obserwowany niepożądany przebieg kliniczny może w pewnym stopniu mieć związek z uszkodzeniem spowodowanym stresem oksydacyjnym indukowanym żelazem lub zakażeniem.<sup>11-13</sup>

### Słowa kluczowe:

wzrost i rozwój, homeostaza żelaza, niemowlę, noworodek, wcześniak

### Skróty:

DMT-1 – transporter metali dwuwartościowych 1  
NTBI – żelazo osocza niezwiązane z transferryną

Peninsula Allied Health Centre,  
School of Health Professions,  
University of Plymouth, Plymouth,  
Wielka Brytania

Adres do korespondencji:  
Keith J. Collard, BSc, MSc, PhD,  
University of Plymouth,  
School of Health Professions,  
Peninsula Allied Health Centre,  
Derriford Road, Plymouth PL6 8BH,  
Wielka Brytania.  
E-mail: keith.collard@plymouth.ac.uk.

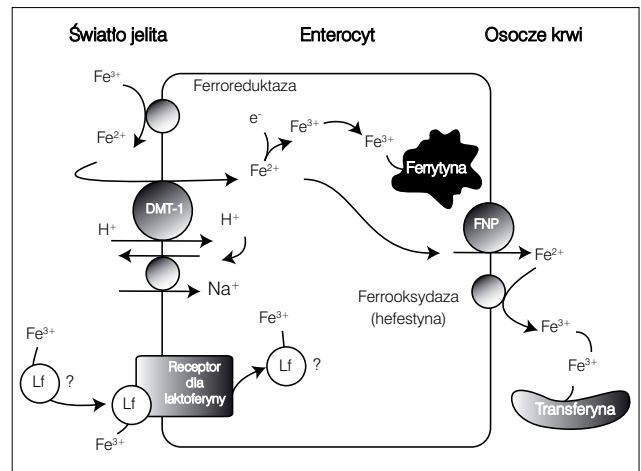
Ponieważ żelazo ma bardzo duże znaczenie i szkodliwy jest zarówno jego niedobór, jak i nadmiar, precyzyjna regulacja dostępności (stan reakcji redukcyjno-oksydacyjnych) fizjologicznie czynnego (niezwiązanego z białkiem) żelaza w tkankach ma podstawowe znaczenie dla zachowania zdrowia. Organizm nie ma skutecznej drogi wydalania żelaza (brak mechanizmów eliminacji nadmiaru żelaza – przyp. tłum.), która podlegałaby regulacji zgodnie z jego zapotrzebowaniami fizjologicznymi. W rezultacie za kontrolę stężenia żelaza w tkankach odpowiada regulacja transportu żelaza dostarczanego wraz z pokarmem w jelitach, transport i magazynowanie w krążeniu, wychwytywanie i uwalnianie z takich komórek, jak makrofagi i hepatocyty oraz regulacja jego stężeń wewnątrz komórek. Mimo że absorpcja żelaza z produktów spożywczych reguluje jego wchłanianie ze źródeł zewnętrznych, znaczne jego ilości znajdują się jednak w organizmie, z czego duża ilość żelaza obecnego w hemoglobinie starzejących się krwinek czerwonych podlega recykulacji w układzie siateczkowo-środbłonkowym.

Aby zrozumieć, jak rozwijający się płód i noworodek jest lub nie jest w stanie poradzić sobie z niedoborem lub nadmiarem żelaza oraz jak zaburzenia regulacji mogą lub nie mieć znaczące krótkotrwałe oraz długotrwałe konsekwencje, konieczne jest poznanie czynników biorących udział w homeostazie żelaza.<sup>14</sup>

### Transport jelitowy

Głównym źródłem pożywienia dla noworodków i niemowląt jest pokarm kobiecy lub mieszanka mleczna. Pokarm kobiecy nie zawiera żelaza hemowego. Zatem głównym źródłem pokarmowym żelaza dla noworodków i niemowląt jest żelazo niehemowe, które połączone jest z białkami mleka lub innymi substancjami o małej masie cząsteczkowej. Dodatkowo w przypadku, gdy zachodzi konieczność suplementacji żelaza, można stosować preparaty siarczanu żelaza (Fe II). Głównymi białkami transportującymi żelazo u noworodków są zużywające energię transportery metali dwuwartościowych (divalent metal transporter 1, DMT-1) i ferroportyna (rycina).

Większość żelaza znajdująca się w pożywieniu ma wartośćowości III ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Zanim żelazo znajdujące się w pokarmach ( $\text{Fe}^{3+}$ ) zostanie wchłonięte, musi zostać zredukowane do żelaza dwuwartościowego (II) ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Ten proces zachodzi na powierzchni szczytowej (apikalnej) enterocytów z udziałem feroreduktaz, takich jak np. cytochrom *b*.<sup>1</sup> Z chwilą zredukowania wartościowości  $\text{Fe}^{2+}$  przenoszone jest do enterocytów przy udziale białka DMT-1. To białko transportowe przenosi również i inne dwuwartościowe jony, takie jak jony miedzi ( $\text{Cu}^{2+}$ ) i cynku ( $\text{Zn}^{2+}$ ). Białko transportowe wymaga również obecności protonów wodorowych ( $\text{H}^+$ ), które są przenoszone wraz z jonami  $\text{Fe}^{2+}$ .<sup>15</sup> Zatem ten nośnik jest najaktywniejszy w odcinku bliższym dwunastnicy, do którego spływa kwaśna treść pokarmowa z żołądka. Żelazo, przeniesione przez DMT-1, trafia do wnętrza komórki i zasila pulę żelaza wewnątrzkomórkowego, nazywaną inaczej



RYCINA. Uważa się, że znane i postulowane procesy transportu żelaza odbywają się w dwunastnicy noworodka. Uznane procesy przedstawiono w górnej części rysunku. Żelazo z pożywienia ulega redukcji do  $\text{Fe}^{2+}$  przez feroreduktazę, dzięki czemu może być ono transportowane do enterocytu (nabłonka absorpcyjnego) przez transporter metali dwuwartościowych (DMT-1). Wewnątrz enterocytu żelazo pozostaje związane (przede wszystkim z ferrytyną) lub jest transportowane na zewnątrz przez ferroportynę (FPN). Transportowany jon jest następnie konwertowany do  $\text{Fe}^{3+}$  przez ferooksydazę (hefestyne), dzięki czemu jon żelaza może związać się z transferyną. Proponowany, ale do tej pory niepotwierdzony, układ transportujący przedstawiono w dolnej części ryciny. W tym procesie żelazo wiąże się z laktoferyną (Lf) i jest transportowane do nabłonka jelitowego przez receptor dla laktoferyny. Znakami zapytania oznaczono nieudowodnione elementy procesu oraz brak pełnej wiedzy dotyczącej losów żelaza wnikałego tą drogą do komórki.

nietrwałą lub labilną. Nie wiadomo, czy można rozważać tę pulę żelaza jako odrębną, ale prawdopodobnie łączy się ono z białkami komórki np. ferrytyną lub innymi cząsteczkami wiążącymi żelazo. W końcu żelazo transportowane jest przez powierzchnię boczo-podstawną enterocytu przez swoiste białko nośnikowe – ferroportynę. Ferroportyna jest niezbędna do wchłaniania – żelaza. Na jej ekspresję może mieć wpływ hepacydyna białko regulujące wchłanianie żelaza. Transportowane  $\text{Fe}^{2+}$  zostaje następnie utlenione przez enzym ferooksydazę – hefestyne – do żelaza – trójwartościowego ( $\text{Fe}^{3+}$ ) i w tej postaci może się połączyć z transferyną, aby dalej być transportowane wraz z krążącą krwią.<sup>1</sup> Hefestyne jest strukturalnie i czynnościowo podobna do znajdującej się w surowicy i należącej do grupy oksydoreduktaz żelaza ceruloplazminy,<sup>16</sup> która również może uczestniczyć w procesach utleniania żelaza do  $\text{Fe}^{3+}$  w jelitach.<sup>17</sup> W przeciwieństwie do działania ferroportyny wydaje się, że ekspresja hefestyny nie podlega dobrej regulacji zależnej od występujących stężeń żelaza.<sup>16</sup>

Powszechnie uważa się, że oseski szczurów i zdrowe urodzone o czasie noworodki ludzkie rodzą się z odpo-

wiednimi zapasami żelaza, które pozwalają im na wzrost we wczesnym okresie pourodzeniowym,<sup>18,19</sup> kiedy zdolność do regulacji wchłaniania żelaza może nie być jeszcze dobrze rozwinięta.<sup>20</sup> Badania prowadzone nad szczurzymi noworodkami wykazały, że zarówno ekspresja genów *DMT1*, jak i ferroportyny wzrastała w momencie niedoborów żelaza w 20 dniu po urodzeniu, ale nie w 10 dniu. Oznacza to, że za zawartość żelaza w organizmie we wczesnym okresie noworodkowym nie jest odpowiedzialny transport żelaza w jelitach i że rozwija się on w późniejszym okresie niemowlęctwa.<sup>18</sup> We wczesnym okresie osesek szczura nie może zwiększać transportu żelaza w jelitach w odpowiedzi na niskie stężenia żelaza w pokarmie, jak również nie może zmniejszać wchłaniania w odpowiedzi na jego zwiększone stężenia w pokarmie. Wydaje się, że u noworodków i niemowląt ludzkich regulacja wchłaniania żelaza w jelitach jest niewielka lub nie ma jej wcale (<6 miesiąca życia), jednak starsze niemowlęta (9 miesięcy życia) mogą zmniejszać wchłanianie żelaza w jelitach w odpowiedzi na podawane suplementy.<sup>20</sup> Niemożność regulacji wchłaniania żelaza w jelitach u noworodków i młodszych niemowląt, w warunkach zbyt małej jego podaży w pokarmie, predysponuje tę grupę dzieci do występowania niedoborów żelaza i nadmiernego jego gromadzenia, jeśli w pokarmach znajduje się go dużo. Sugeruje się, że konsekwencją wysokiej zawartości żelaza w pokarmie może być nadmierne jego wchłanianie i uszkodzenia oksydacyjne wywołane żelazem (stres oksydacyjny). W wielu badaniach nie udało się jednak znaleźć jakichkolwiek dowodów na występowanie zwiększonego stresu oksydacyjnego u noworodków przedwcześnie urodzonych (<32 tygodnia ciąży), którym podawano doustne preparaty żelaza, szczególnie wtedy, gdy były one karmione pokarmem kobiecym.<sup>21-24</sup> To, czy suplementacja żelaza u wcześniaków doprowadzi do wywołanego żelazem stresu oksydacyjnego może zależeć od wieku ciążowego i stosowanego u wcześniaka leczenia farmakologicznego.<sup>25</sup> Wydaje się, że bardziej prawdopodobne jest stwierdzenie stresu oksydacyjnego u noworodków i niemowląt z mniejszą masą urodzeniową, u których stosuje się wentylację mechaniczną i przetaczanie krwi, niż u starszych niemowląt.<sup>25</sup> Postulowany wpływ ochronny pokarmu kobiecego może mieć związek z obecnością laktoferyny.<sup>26</sup> Laktoferyna (LF) może wiązać wolne jony żelaza, w następstwie czego ogranicza jego wchłanianie z pokarmu i zmniejsza częstość występowania stresu oksydacyjnego wywołanego żelazem. Noworodki i niemowlęta karmione piersią mają znacznie wyższy całkowity potencjał antyoksydacyjny i znacznie niższy współczynnik stresu oksydacyjnego.<sup>27</sup> Występuje również dodatnia korelacja między wskaźnikami stresu oksydacyjnego (całkowita ilość nadtlenków) a stężeniem żelaza w surowicy oraz ujemna między całkowitym potencjałem antyoksydacyjnym a stężeniem żelaza w surowicy. Uważa się, że za ten stan odpowiedzialne są właściwości chelatujące laktoferyny w pokarmie kobiecym.

Poza tym, że laktoferyna ma działanie chelatujące na żelazo obecne w jelitach, sugeruje się, że może ona również uczestniczyć w transporcie żelaza w jelitach mysich noworodków, wykorzystując w tym celu receptor dla laktoferyny zlokalizowany na szczycie enterocytów.<sup>28</sup> Wydaje się, że ten mechanizm transportu może być odpowiedzialny za pokrycie zapotrzebowania na żelazo,<sup>29</sup> a także pomóc ograniczyć skutki jego niedoboru w diecie w okresie, gdy *DMT-1* jeszcze nie jest w stanie w pełni odpowiadać na zapotrzebowanie na żelazo. Chociaż laktoferyna nasila wchłanianie żelaza u nowo narodzonych cieląt tylko wtedy, gdy jest w pełni wysycona żelazem,<sup>30</sup> jest bardzo mało prawdopodobne, aby ten mechanizm działał wtedy, gdy stężenie żelaza w świetle jelita jest niskie. Co więcej, jeśli u oseska myszy wywołano niedobór laktoferyny, eliminując gen odpowiedzialny za jej powstawanie, nie stwierdzono zmniejszenia wchłaniania żelaza w jelitach,<sup>31</sup> zaś u osesków myszy transgenicznych wytwarzających laktoferynę w nadmiarze nie obserwowano zwiększenia stężeń hemoglobiny z wyjątkiem sytuacji, gdy matkom podawano bardzo wysokie dawki żelaza w diecie.<sup>32</sup> Bardzo prawdopodobne jest, że mechanizm działania laktoferyny polega głównie na chelacji jonów żelaza w jelitach noworodków, ale gdy nastąpi pełne wysycenie żelazem, może brać udział w jego transporcie w jelitach.

W odróżnieniu od sytuacji w jelicie wykazano, że w przypadku niedoborów żelaza wzrasta ekspresja genu *DMT1* w wątrobie, a w przypadku nadmiaru zmniejsza się, co sugeruje, że wątroba odgrywa ważną rolę w regulacji metabolizmu, eliminuje lub dostarcza żelazo we wczesnym okresie noworodkowym i niemowlęcym, gdy transport jelitowy może być niewrażliwy na mechanizmy regulacyjne.<sup>18</sup> Potwierdzeniem tego są wcześniejsze prace dotyczące noworodków z bardzo małą masą urodzeniową, u których stwierdzono istotną dodatnią korelację między objętością przetoczonej krwi, stężeniem żelaza w surowicy i stężeniem żelaza w wątrobie.<sup>33</sup> W ten sposób noworodki i niemowlęta mogą odpowiadać na przeciążenie ich organizmu żelazem, przemieszczając je z krążenia do wątroby, co ogranicza prawdopodobieństwo wystąpienia zależnego od jonów żelaza stresu oksydacyjnego.<sup>33</sup>

### Transport żelaza poza komórkę i jego wchłanianie do wnętrza komórek

Najważniejszymi czynnikami biorącymi udział w zewnątrzkomórkowym transporcie żelaza jest transferyna, białko wiążące jony żelaza i enzym ceruloplazmina, który wykazuje aktywność ferooksydazy i przekształca żelazo dwuwartościowe ( $Fe^{2+}$ ) w trójwartościowe utlenione ( $Fe^{3+}$ ), dzięki czemu może się ono połączyć z transferyną. W wielu badaniach wykazywano, że stężenia obu białek u noworodków, szczególnie wcześniaków, są niskie.<sup>34-39</sup> Ponadto wysycenie transferyny żelazem jest wysokie, co przemawia za tym, że nie ma wielu miejsc, z którymi mogą łączyć się dodatkowe wolne jony żelaza. Poza tym u wcześniaków

aktywność ferooksydazy jest niska, słaba jest też zdolność wiązania żelaza. Ponieważ ceruloplazmina nie przechodzi łatwo przez łożysko, jej niskie stężenia w surowicy wcześniaków odzwierciedlają jej słabą syntezę u tych noworodków.<sup>36</sup>

Istnieją dowody, że poza swoistym wiązaniem żelaza przez transferynę pewną rolę jako przeciwutleniacze odgrywają albuminy, wiążąc wolne jony żelaza i ograniczając w ten sposób tworzenie wolnych rodników.<sup>40</sup> Albuminy mają szczególną zdolność do wiązania potencjalnie szkodliwych postaci żelaza ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Wydaje się też, że zdolność albumin do wiązania jonów żelaza spełnia szczególnie ważną rolę u noworodków jako mechanizm obronny, który zapobiega uszkodzeniu oksydacyjnemu indukowanemu przez żelazo.<sup>41</sup> W licznych badaniach stwierdzono niższe stężenia albumin w surowicy wcześniaków w porównaniu do noworodków urodzonych w terminie.<sup>36</sup> U noworodków urodzonych przedwcześnie albuminy nie tylko występują w niskich stężeniach, ale również są wrażliwsze na uszkodzenia oksydacyjne,<sup>7</sup> które dodatkowo ograniczałyby ich zdolność do wiązania żelaza. U wcześniaków często obserwuje się występowanie stresu oksydacyjnego.<sup>42,43</sup> Uważa się, że jest on najważniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój powikłań towarzyszących wcześniactwu, takich jak przewlekłe choroby płuc<sup>42-44</sup> i retinopatia wcześniaków.<sup>11</sup>

Innym źródłem żelaza w surowicy jest żelazo uwalniane z hemolizujących krwinek czerwonych. Krwinki czerwone noworodka łatwiej uwalniają wolne jony żelaza niż dorosłych,<sup>45</sup> a hemoglobina płodowa łatwiej uwalnia jony żelaza niż hemoglobina dorosłych.<sup>46</sup> Ponadto krwinki czerwone noworodków narażone na niedotlenienie uwalniają więcej żelaza niż krwinki znajdujące się w środowisku, w którym stężenie tlenu jest prawidłowe. Wcześniaki z zespołem zaburzeń oddechowych są bardziej narażone na okresy niedotlenienia, stanowiące zagrożenie dla ich krwinek czerwonych.<sup>45</sup> Krwinki te są również bardziej podatne na uszkodzenie oksydacyjne, które może spowodować utratę jonów żelaza na skutek hemolizy. Skład lipidowy błon komórkowych krwinek czerwonych sprawia, że lipidy te stają się wrażliwe na działanie powstających grup nadtlenowych.<sup>45</sup> Ponieważ wcześniaki mają słabszą ochronę antyoksydacyjną niż starsze noworodki i niemowlęta, wykazują oznaki stresu oksydacyjnego.<sup>42,43,47</sup> Środowisko biochemiczne krwi wcześniaków nie zapewnia idealnych warunków dla długotrwałego przeżycia własnych krwinek czerwonych noworodków i pochodzących z koncentratów krwinek czerwonych.

W wielu badaniach oceniano stężenia żelaza w surowicy u noworodków. Buonocore i wsp.<sup>48</sup> wykazali u wcześniaków i donoszonych noworodków obecność w osoczu żelaza niezwiązanego z transferyną (non-transferrin-bound iron, NTBI). Wykazali też dodatnią korelację między stężeniem NTBI, stresem oksydacyjnym i uszkodzeniem mózgu. Późniejsze badania potwierdziły, że uszkodzenie

oksydacyjne białek surowicy, w tym albumin, było większe u noworodków i niemowląt, u których stężenia NTBI w surowicy były najwyższe.<sup>7</sup> U noworodków przedwcześnie urodzonych często zachodzi konieczność wykonania transfuzji krwi w celu zmniejszenia niedokrwistości towarzyszącej wcześniactwu i uzupełnienia krwi utraconej na skutek częstych wkluc dożylnych i pobrań. U wcześniaków po przetoczeniach koncentratów krwinek czerwonych opisywano występowanie podwyższonych stężeń dialdehydu malonowego (markera uszkodzenia oksydacyjnego) w surowicy.<sup>43,47,49</sup> Stężenie w surowicy NTBI było u wcześniaków znacznie podwyższone po przetoczeniu krwi i żelazo występowało częściowo w postaci jonów żelaza dwuwartościowego ( $Fe^{2+}$ ), prawdopodobnie na skutek zmniejszenia aktywności oksydoreduktazy żelaza (ceruloplazminy).<sup>50</sup> Te zmiany są typowe dla wcześniaków i nie występują u noworodków donoszonych, którym przetaczano krew. U większych noworodków i niemowląt wyższe stężenia NTBI nie mają przełożenia na wzrost uszkodzeń oksydacyjnych.<sup>51</sup> Starsze noworodki i niemowlęta mogą mieć lepiej rozwiniętą ochronę antyoksydacyjną niż mniejsze noworodki.<sup>42,52</sup>

Ze względu na problemy związane z przetaczaniem krwi w niedokrwistości u wcześniaków powszechnie praktykuje się podawanie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny. Aby erytropoetyna była skuteczna, zwykle konieczne jest jednoczesne podawanie preparatów żelaza wraz z mlekiem lub dożylnie. W jednym z badań po dożylnym podaniu żelaza opisano przejściowy wzrost stężeń dialdehydu malonowego,<sup>53</sup> jednak w większości badań po dożylnym podaniu żelaza nie stwierdzono występowania stresu oksydacyjnego.<sup>23,54</sup> Powyższe obserwacje interpretuje się jako znaczny wzrost wykorzystania żelaza podczas leczenia erytropoetyną, która może zmniejszać ilość wolnego żelaza zdolnego do wytwarzania wolnych rodników.

Na zawartość żelaza u noworodków może również wpływać czas, w jakim dochodzi do zaciśnięcia pępowiny w czasie porodu. Późniejsze założenie zacisku na pępowinę pozwala na przepływ dodatkowej objętości krwi z łożyska do noworodka. Może to spowodować zwiększenie liczby krwinek czerwonych u noworodka o 20-60%. Istnieją również dowody, że takie postępowanie położnicze może zapobiec rozwojowi późniejszej niedokrwistości i ograniczyć konieczność przetaczania koncentratu krwinek czerwonych, a także zapobiec możliwości wystąpienia potencjalnych (opisanych powyżej) zaburzeń. W wyniku powyższych obserwacji zaleca się wykonanie późniejszego zaciśnięcia pępowiny, prostego zabiegu, który zwiększa stężenie żelaza u noworodków.<sup>55-57</sup>

### Transport i homeostaza żelaza w mózgu

Zarówno rozwój mózgu szczura, jak i człowieka wykazują wiele podobieństw. U obu obserwuje się znaczny po-urodzinowy jego rozwój,<sup>58</sup> co sprawia, że model rozwojowy mózgu szczura nadaje się do badań. Z chwilą urodzenia u obu gatunków bariera krew-mózg nie jest

jeszcze w pełni wykształcona<sup>59</sup> i nie ma zdolności do regulacji transportu produktów z krwi do płynu między-mórkowego mózgu. Moment, w którym bariera krew-mózg dojrzeje, nie jest dokładnie ustalony, prawdopodobnie u szczurów proces ten zachodzi między 7 a 10 dniem życia, a u człowieka może trwać do 6 miesięcy życia.<sup>59</sup> Dlatego, w zależności od występującego zapotrzebowania, zdolność do regulacji stężeń żelaza w mózgu może we wczesnym okresie życia nie być jeszcze dobrze rozwinięta,<sup>60,61</sup> zaś oseski szczurze oraz noworodki i niemowlęta ludzkie mogą być podatne na niedobory i nadmiary żelaza we wczesnym okresie noworodkowym. Dodatkowo stres oksydacyjny może również uszkodzić barierę krew-mózg.<sup>62</sup> Dlatego też mózg wcześniaka z nie w pełni wykształconą barierą krew-mózg i narażony na stres oksydacyjny jest bardziej podatny na uszkodzenie.<sup>42,43</sup>

Rozwój bariery krew-mózg oraz zdolności do regulacji stężeń żelaza wydają się zbiegać w czasie z zapotrzebowaniem na żelazo rozwijającego się mózgu. Zatem stężenia żelaza w mózgu, aktywność białek transportujących i regulujących ich występowanie u szczurów do 5 dnia po urodzeniu są względnie niskie, około 15-16 dnia życia ich wartości są najwyższe i zbiega się to z okresem, w którym w mózgu zachodzą istotne procesy mielinizacji, wzrostu neuronów i procesy metaboliczne.<sup>60,61</sup> W obrębie mózgu obserwuje się regionalne wahania w zakresie transportu żelaza i jego dostępności w okresie rozwoju, co może odzwierciedlać różne okresy i szybkość, z jaką poszczególne obszary mózgu się rozwijają i dojrzeją.<sup>59-61,63</sup> Wydaje się, że mózg rozwijającego się szczura przystosowuje się do niedoborów żelaza i jego nadmiaru, regulując dostępność żelaza w poszczególnych okolicach mózgu<sup>61</sup> w zależności od zapotrzebowania.<sup>60</sup> Te zmiany niekoniecznie w pełni kompensują brak dostępności żelaza, zaś powstałe zaburzenia czynnościowe w określonych okolicach mózgu nie mogą być skorygowane mimo przywrócenia prawidłowych stężeń jonów żelaza przez jego suplementację.<sup>64</sup> Czy suplementacja żelaza jest w stanie skorygować zmiany spowodowane jego niedoborem, może zależeć od okresu, w którym się ją prowadzi, biorąc pod uwagę etap rozwoju mózgu w momencie suplementacji. W badaniach przeprowadzonych na oseskach szczurów, urodzonych przez matki z niedoborem żelaza, wykazano, że uzupełnianie niedoborów żelaza rozpoczęte w 4 dobie życia (tj. przed wystąpieniem szczytu zapotrzebowania na żelazo) jest w stanie skorygować skutek jego niedoboru zarówno w zakresie stężeń żelaza, jak i działania monoaminoksydazy w różnych regionach mózgu.<sup>65</sup> Stosując ten sam protokół doświadczenia, uzupełniano niedobór żelaza około 21 dnia po urodzeniu (tj. poza okresem największego zapotrzebowania) i mimo wyrównania stężeń żelaza we krwi nie udało się całkowicie skorygować niedoborów funkcji monoaminoksydazy.<sup>64,66</sup> Mimo że u noworodków i niemowląt ludzkich przeprowadzono niewiele badań, to wykazano również, że wczesne włączenie suplementacji

doustnej preparatów żelaza u wcześniaków korzystnie wpływa na funkcje poznawcze i psychoruchowe.<sup>67</sup>

W momencie rozpoczęcia procesu mielinizacji w oligodendrocytach stwierdza się znaczne gromadzenie żelaza,<sup>68</sup> zaś w przypadku jego niedoborów u osesków szczurzych obserwuje się zmniejszenie procesów dojrzewania i tworzenia mieliny.<sup>69</sup> Istnieje prosta korelacja między brakiem tworzenia się mieliny w określonych obszarach mózgu a deficytami funkcji ruchowych i poznawczych zależnych od tych obszarów mózgu, w których mielinizacja była zaburzona.<sup>69</sup> Ponadto suplementacja żelaza zastosowana już po hipomielinizacji nie jest w stanie skorygować defektów motorycznych i poznawczych spowodowanych pierwotnym niedoborem żelaza. Swoiste niedobory występują w obrębie układu dopaminergicznego prążkowie, co wskazuje na gorszy rozwój jąder podstawy, które spełniają ważną rolę w inicjacji i kontroli ruchu<sup>5</sup> w rozwijającym się hipokampie i korze mózgu odpowiedzialnych za pamięć i funkcje poznawcze.<sup>64</sup> Niedobór żelaza w okresie okołoporodowym u nowo narodzonych szcurek zakłóca wzrost dendrytów w hipokampie,<sup>70</sup> co może niekorzystnie się odbić na tworzeniu połączeń nerwowych. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że niedobór żelaza w rozwijającym się mózgu również predysponuje go do wystąpienia uszkodzeń wywołanych łagodnym niedotlenieniem-niedokrwieniem.<sup>71</sup>

### Metabolizm komórkowy żelaza

Bardzo mało wiemy na temat rozwoju mechanizmów wewnątrzkomórkowej regulacji jonów żelaza, a także na temat tkanki mózgowej. W mózgu osesków szczurzych istnieją regionalne zmiany dotyczące rozwojowej ekspresji białek regulujących żelazo IRP1 i IRP2, białka transportowego DMT-1 oraz receptora dla transferyny.<sup>60,61</sup> Uważa się, że te zmiany odzwierciedlają względne znaczenie określonych regionów mózgu w konkretnych okresach ich rozwoju i jednocześnie sprawiają, że inne regiony są bardziej wrażliwe na niedobory i nadmiary żelaza.<sup>61</sup>

### Regulacja ogólnoustrojowa

Dla zapewnienia adekwatnej homeostazy żelaza konieczna jest precyzyjna komunikacja między stężeniem żelaza w przestrzeni pozakomórkowej, komórkami, które zużywają żelazo, takimi jak prekursorzy krwinek czerwonych i komórkami, które gromadzą oraz wchłaniają żelazo z pożywienia. Niedawno wykazano, że ta komunikacja odbywa się przez białko o właściwościach przeciwbakteryjnych, hepcydynę, syntetyzowaną głównie w wątrobie i uwalnianą z hepatocytów.<sup>72,73</sup> Hepcydyna uczestniczy w regulacji homeostazy żelaza głównie w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Wiąże się z ferroportyną znajdującą się na enterocytach, makrofagach oraz w łożysku. Wiązanie hepcydyny indukuje internalizację i degradację ferroportyny, która ogranicza wnikanie żelaza do płynu zewnątrzkomórkowego. I na odwrót, zmniejszenie ekspresji

hepcydyny prowadzi do wzrostu aktywności ferroportyny i wzrostu wchłaniania żelaza przez enterocyty oraz zwiększonego jego uwalniania z makrofagów, co powoduje większą dostępność żelaza w płynie zewnątrzkomórkowym.

Regulacja ekspresji hepcydyny nie została w pełni poznana, ale uważa się, że uczestniczy w niej wiele genów.<sup>74</sup> Sugeruje się też, że czynniki wpływające na ekspresję białka hepcydyny, takie jak cytokiny prozapalne, stężenie żelaza w surowicy, niedokrwistość i niedotlenienie, mogą działać przez regulację ekspresji tych genów.<sup>75</sup> Dokładne powiązanie między tymi czynnikami, genami i ekspresją białka hepcydyny obecnie nie jest jednak w pełni wyjaśnione.<sup>1</sup> Przedstawiony powyżej przegląd omawia głównie doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach i osobach dorosłych. Obecnie niewiele wiemy na temat regulacji ekspresji białka hepcydyny u noworodków.

Prekursor białka hepcydyny wykryto we krwi pępowinowej zdrowych donoszonych noworodków i zaobserwowano, że po urodzeniu stężenia tego białka wzrastają.<sup>76</sup> Nie ma prostej zależności między stężeniami prohepcydyny a homeostazą żelaza, co potwierdzają badania przeprowadzone u dorosłych<sup>77</sup> oraz noworodków i niemowląt.<sup>78</sup> Na ekspresję hepcydyny u wcześniaków może wpływać wiele różnych czynników. Można spodziewać się, że niedostateczne zaopatrzenie tkanek w tlen (O<sub>2</sub>), które występuje w niedokrwistości, spowoduje obniżenie syntezy hepcydyny.<sup>79</sup> Ponieważ erytropoeza jest najważniejszym czynnikiem regulującym wytwarzanie hepcydyny,<sup>80</sup> można oczekiwać, że zmniejszona aktywność erytropoetyczna, która jest głównym czynnikiem etiologicznym niedokrwistości u wcześniaków, osłabi wydzielanie hepcydyny indukowanej erytropoetą. Dokładnie nie wiadomo, kiedy w tej sytuacji stężenie hepcydyny się wyrówna. Można przypuszczać, że niedokrwistość w przebiegu wcześniactwa hamuje ekspresję hepcydyny. Ten stan może spowodować, że całe dostępne żelazo będzie wchłaniane w jelitach lub uwalniane z jego magazynów po to, aby ułatwić erytropoetę, która u wcześniaków zwiększa zapotrzebowanie na żelazo i wymaga jego dostępności.<sup>81</sup> Czynniki, które dodatkowo komplikują niedokrwistość w przebiegu wcześniactwa, jest względnie niewielka objętość krążącej krwi, utrata krwi spowodowana wielokrotnymi pobraniami oraz stany chorobowe przebiegające z krwawieniem w tym okresie.<sup>35</sup> Jak już wspomniano, krótszy jest również czas przeżycia krwinek czerwonych.<sup>81</sup> U wcześniaków najważniejszym źródłem erytropoetyny jest wątroba, a nie nerki. W odpowiedzi na niedotlenienie erytropoetyna wytwarzana jest w wątrobie wolniej niż w nerkach. U wcześniaków ten hormon jest też szybciej eliminowany. Ponadto magazynowanie żelaza u wcześniaków jest proporcjonalne do wieku ciążowego, stąd prawdopodobnie jego zapasy są ograniczone. Ta sytuacja może się jeszcze bardziej komplikować w przypadku choroby matki i łożyska, co ma wpływ na transport żelaza od matki do płodu.<sup>82</sup>

TABELA. Podsumowanie najważniejszych charakterystycznych cech występujących u noworodka, które wpływają na homeostazę żelaza i ich możliwe patofizjologiczne następstwa

Czynnik	Skutek
Transport jelitowy Niemożność regulacji wchłaniania żelaza z jelita Niemożność zwiększenia wchłaniania w odpowiedzi na niskie stężenia w pożywieniu Niemożność zmniejszenia wchłaniania w odpowiedzi na wysokie stężenia w pożywieniu	Możliwość wystąpienia niedoborów żelaza u noworodków i niemowląt wynikających z jego niedoboru w pożywieniu Możliwość nadmiernego gromadzenia żelaza przez noworodki i niemowlęta karmione mieszankami wzbogacanymi suplementami żelaza
Transport żelaza w wątrobie Zwiększona ekspresja genu <i>DMT1</i> w wątrobie w niedoborach żelaza i zmniejszona w przypadku nadmiernego obciążenia	Wątroba może regulować dostępność żelaza dla organizmu, kiedy upośledzony jest transport jelitowy
Zewnątrzkomórkowy transport i gromadzenie żelaza Niskie stężenia transferyny i wysokie jej wysycenie	Upośledzona zdolność transportu; możliwy wzrost stężenia NTBI w osoczu
Niskie stężenie ceruloplazminy	Zmniejszona zdolność utleniania $Fe^{2+}$ do $Fe^{3+}$ , aby umożliwić wiązanie z transferyną; złe wiązanie z transferyną; możliwy wzrost wolnych jonów żelaza (szczególnie $Fe^{2+}$ )
Niskie stężenia albumin w osoczu; albuminy uszkodzone przez wolne rodniki	Zmniejszenie zdolności wiązania żelaza przez białka osocza; zwiększenie stężeń jonów żelaza niezwiązanych z białkami
Żelazo w osoczu Wzrost stężeń jonów żelaza niezwiązanych z białkami, przyczyny jak wyżej	Zwiększone wytwarzanie wolnych rodników (reakcje Fentona i Hebera-Weissa); predysponuje noworodki i niemowlęta do rozwoju zakażeń, takich jak zakażenia płuc podczas stosowania wentylacji mechanicznej
Transport i dostępność żelaza w tkance mózgowej Zmniejszona zdolność regulacji przechodzenia jonów żelaza do tkanki mózgowej w okresie poprzedzającym dojrzewanie bariery krew-mózg	Niemożność zwiększenia transportu, aby dostarczyć odpowiednie ilości żelaza u noworodków z jego niedoborem we wczesnym okresie noworodkowym; możliwość wystąpienia nadmiernych stężeń żelaza w tkance mózgowej w sytuacji nadmiernych stężeń żelaza we wczesnym okresie noworodkowym
Krwinki czerwone Zwiększona hemoliza wywołana krótkim okresem przeżycia krwinek czerwonych noworodka, hemoliza przechowywanych/przetaczanych krwinek czerwonych lub uszkodzenia ich błon komórkowych przez wolne rodniki	Wzrost stężeń jonów żelaza w osoczu (wraz z wymienionymi wyżej konsekwencjami)
Regulacja ogólnoustrojowa: hepcydyna Ekspresja może być słaba, szczególnie u wcześniaków oraz u noworodków urodzonych o czasie w pierwszych tygodniach życia	Niemożność odpowiedzi na obecność jonów żelaza zwiększoną syntezą hepcydyny lub jej uwalnianiem; gorsza regulacja stężeń jonów żelaza w organizmie (np. niemożność regulacji wchłaniania żelaza w jelitach [patrz wyżej Transport w jelitach]); może prowadzić do zwiększonego wchłaniania żelaza w jelitach oraz nasilenia uwalniania żelaza z makrofagów; może przyczyniać się do wzrostu stężeń jonów żelaza w osoczu
Ekspresja może być zahamowana przez niedokrwistość u wcześniaków (może mieć związek z niedotlenieniem tkanek i narządów [patrz poniżej])	Jak powyżej, ale może mieć korzystne działanie, umożliwiając dostarczenie jak największej możliwej ilości żelaza potrzebnej do erytropoezy
Ekspresja może być słaba w przypadku niedotlenienia tkanek i narządów	Jak powyżej u noworodków i niemowląt z zespołem zaburzeń oddechowych lub niedokrwistością
Cytokiny prozapalne nie mogą podwyższać stężeń hepcydyny	Nie mogą wpływać na niedokrwistość lub zapalenie
Ekspresja może być zahamowana przez reaktywne formy tlenu	Jak powyżej

Leczenie niedokrwistości u wcześniaków polega głównie na podawaniu erytropoetyny wraz z suplementacją preparatów żelaza lub przetaczaniu krwi. Obie metody mogą kompleksowo wpływać na wytwarzanie hepcydyny. Można oczekiwać, że podawanie erytropoetyny pobudzi erytropoezę i zahamuje ekspresję hepcydyny,<sup>83</sup> spowoduje nasilenie wchłaniania żelaza w jelitach i uruchomienie jego zapasów w organizmie. U dorosłych szczurów wstrzyknięcie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny prowadzi do redystrybucji żelaza, która zaspakaja potrzeby erytropoezy.<sup>84</sup> Do tych procesów należy uwalnianie żelaza z wątroby, zmniejszenie jego stężenia w surowicy, zwiększenie wchłaniania w dwunastnicy przez wzrost ekspresji białka DMT-1 i zwiększenie ekspresji enzymu feroreduktazy konwertującej jon żelazowy do jonu żelaza dwuwartościowego ( $Fe^{2+}$ ). Uczestniczyć w tym może zmniejszone wydalanie hepcydyny, która może ułatwiać wchłanianie żelaza w dwunastnicy po to, aby sprostać zapotrzebowaniu na żelazo w przebiegu erytropoezy.<sup>84</sup> Wnioski te wspiera fakt, że zahamowanie erytropoezy prowadzi do zwiększonej ekspresji hepcydyny,<sup>83</sup> a niedokrwistość wywołana skrwawieniem powoduje dramatyczne zmniejszenie stężeń przekąźnikowego RNA (mRNA) dla hepcydyny, ale tylko wtedy, gdy erytropoeza jest odpowiedzią na niedokrwistość.<sup>85</sup> Można oczekiwać, że przetaczanie koncentratu czerwonych krwinek zwiększy liczbę krwinek czerwonych i stężenie żelaza w surowicy. Można również spodziewać się, że wzrośnie ekspresja białka hepcydyny. Dlatego problematyczne wydaje się uzyskanie równowagi w zakresie dostępności żelaza, adekwatnej erytropoezy i maksymalnej zdolności przenoszenia tlenu.

W jednym badaniu stwierdzono, że podawanie hepcydyny myszy z niedoborem żelaza prowadzi do szybkiego, zależnego od dawki obniżenia stężenia żelaza we krwi.<sup>86</sup> Badanie rozmieszczenia w tkankach znakowanej izotopem radioaktywnym hepcydyny wykazało najwyższe stężenia w śledzionie, dwunastnicy, a w mniejszym stopniu w wątrobie. W tych tkankach znajduje się dużo ferroportyny, która jest najważniejszym białkiem efektorowym dla hepcydyny. Wyniki tego badania wskazują, że egzogenna hepcydyna może zmniejszyć zależne od ferroportyny uwalnianie żelaza z enterocytów, makrofagów i, w mniejszym stopniu, z wątroby. Nie wiemy, jak dobrze rozwinięty jest układ hepcydyny u noworodków. Kiedy będziemy wiedzieć więcej na temat rozwoju i funkcji hepcydyny u noworodków, warto będzie rozważyć leczenie hepcydyną w stanach przeciążenia żelazem, szczególnie po przetoczeniu krwinek czerwonych.

U wcześniaków z zaburzeniami oddychania mogą okresowo występować stany niedotlenienia tkanek i narządów. Niedotlenienie jest niezależnym czynnikiem hamującym ekspresję hepcydyny.<sup>87</sup> Ponadto uważa się, że to niedotlenienie, będące następstwem niedokrwistości, jest sygnałem powodującym zahamowanie ekspresji hepcydyny, a nie niedobór żelaza w przebiegu niedokrwistości (który może również hamować wydzielanie hepcydyny).<sup>88</sup>



Krótkie okresy niedotlenienia lub niedokrwienia i reperfuzy również mogą prowadzić do tworzenia się wolnych rodników.<sup>89</sup> Choi i wsp.<sup>90</sup> przedstawili dowody sugerujące, że reaktywne formy tlenu powstające podczas niedotlenienia tkanek i narządów działają hamująco na ekspresję hepcydyny, upośledzając łączenie się czynnika inicjującego transkrypcję z regionem promotora w genie hepcydyny.

Stan zapalny jest najczęstszym czynnikiem odpowiedzialnym za niektóre powikłania wcześniactwa, takie jak przewlekła choroba płuc.<sup>91</sup> Jeśli u wcześniaków ekspresja hepcydyny jest słaba, nie mogą one odpowiednio zwiększać jej wytwarzania w odpowiedzi na cytokiny prozapalne. W rezultacie stężenie żelaza w surowicy może być nieprawidłowo wysokie. Ten stan może jeszcze nasilać stres oksydacyjny i zakażenie, czynniki przyczyniające się do wystąpienia przewlekłej choroby płuc u wcześniaków.<sup>13</sup> Konsekwencją tego byłby rozwój i utrzymywanie się mechanizmu błędnego koła.

Obecnie nasza wiedza na temat rozwoju i funkcji hepcydyny u noworodków jest stosunkowo niewielka. Do czasu wypełnienia tej luki wiele zadanych powyżej pytań musi pozostać bez odpowiedzi.

## Podsumowanie

Aktualną wiedzę dotyczącą homeostazy żelaza u noworodków, a szczególnie u wcześniaków, przedstawiono w tabeli.

Brak możliwości regulacji wchłaniania żelaza w jelicie w odpowiedzi na fizjologiczne zapotrzebowanie organizmu może sprawić, że u noworodka wystąpi jego niedobór lub nadmiar. Oba stany niekorzystnie działają na rozwój układu nerwowego. Ponadto mogą kolidować z innymi procesami, takimi jak erytropoeza i doprowadzić do uogólnionego uszkodzenia oksydacyjnego. Nie została w pełni poznana przyczyna braku możliwości regulacji wchłaniania żelaza w jelicie. Może to mieć związek ze słabo rozwiniętym układem hepcydyny, słabo wykształconym układem transportującym żelazo lub obydwojoma czynnikami.

Podobnie brak zdolności do regulacji podaży żelaza w tkance mózgowej we wczesnym okresie noworodkowym, kiedy bariera krew-mózg nie jest jeszcze w pełni dojrzała, może sprawić, że rozwijający się mózg staje się wrażliwy na konsekwencje niedoborów jonów żelaza, a w mniejszym stopniu na ich nadmiar.

Upośledzone może być wiązanie żelaza ze swoistymi i nieswoistymi białkami wiążącymi żelazo w osoczu. Stan ten może sprzyjać występowaniu wyższych stężeń wolnych, niezwiązanych z białkami jonów żelaza, co może prowadzić do wywołanego jonami żelaza stresu oksydacyjnego i predysponować do zakażeń bakteryjnych. Hemoliza krwinek czerwonych noworodka, a także przetaczanych może jeszcze bardziej nasilić ten stan.

Mechanizmy ekspresji hepcydyny u ludzkich noworodków i jej uwalniania we wczesnym okresie życia nie są

jeszcze w całości poznane. Na podstawie wyników badań na zwierzętach sugeruje się, że hepcydyna może nie regulować właściwie stężeń jonów żelaza w zależności od zapotrzebowania w przypadku zadziałania takich sygnałów, jak: niedotlenienie tkanek, regulowanie stężenia jonów żelaza i cytokiny prozapalne. Jeśli w okresie noworodkowym ekspresja hepcydyny jest dobrze regulowana, to jej regulacja może być jednak hamowana przez niedotlenienie tkanek i reaktywne formy tlenu powstające w sytuacji nadmiernego jego stężenia w tkankach (hiperoksja) oraz inne omówione powyżej czynniki. Obecnie nie jest jasne, w jakim stopniu ekspresja i regulacja hepcydyny następują u noworodka, a zwłaszcza wcześniaka. Ponieważ wydaje się, że hepcydyna odgrywa zasadniczą rolę w regulacji homeostazy jonów żelaza, konieczne jest przeprowadzenie w trybie pilnym dalszych szczegółowych badań dotyczących jej regulacji i funkcji w okresie noworodkowym.

## Podziękowania

Przeprowadzone w naszym laboratorium badania, na które powołujemy się w tym artykule, były finansowane przez National Health Service Executive South i West Research and Development Directorate.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics*, Vol. 123, No. 4, April 2009, p. 1208: Iron Homeostasis in the Neonate, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

## Piśmiennictwo

- Dunn LL, Rahamanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol.* 2007; 17(2):93–100
- Fredriksson A, Schroder N, Eriksson P, Izquierdo I, Archer T. Maze learning and motor activity deficits in adult mice induced by iron exposure during a critical postnatal period. *Brain Res Dev Brain Res.* 2000;119(1):65–74
- Piñero DJ, Li NQ, Connor JR, Beard JL. Variations in dietary iron alter brain iron metabolism in developing rats. *J Nutr.* 2000;130(2):254–263
- Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Challert T. Long lasting neural and behavioural effect of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev.* 2006;64(5 pt 2):S34–S41
- Shafir T, Angulo-Barroso R, Jing Y, Angelilli ML, Jacobson SW, Lozoff B. Iron deficiency and infant motor development. *Early Hum Dev.* 2008;84(7):479–485
- Buonocore G, Perrone S, Bracci R. Free radicals and brain damage in the newborn. *Biol Neonate.* 2001;79(3–4):180–186
- Marzocchi B, Perrone S, Paffetti P, et al. Non protein-bound iron and plasma protein oxidative stress at birth. *Pediatr Res.* 2005;58(6):1295–1299
- Kaur D, Peng J, Chita SJ, et al. Increased murine neonatal iron intake results in Parkinson-like neurodegeneration with age. *Neurobiol Aging.* 2007;28:907–913
- Rao R, Georgieff MK. Iron in foetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(1):54–63
- Patruta SI, Hörl WH. Iron and infection. *Kidney Int Suppl.* 1999;69:S125–S130

11. Dani C, Reali MF, Bertani G, Masrtelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron uptake in retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev.* 2001;62(1):57–63
12. Wardle SP, Drury J, Garr R, Weindling AM. Effect of blood transfusions on lipid peroxidation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(1):F46–48
13. Collard KJ. Is there a causal relationship between the receipt of blood transfusions and the development of chronic lung disease of prematurity? *Med Hypotheses.* 2006;66(2):355–364
14. Lonnerdal B. Trace element nutrition of infants: molecular approaches. *J Trace Elem Med Biol.* 2005;19(1):3–6
15. Gunshin H, MacKenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature.* 1997;388(6641):482–488
16. Chung J, Wessling-Resnick M. Molecular mechanisms and regulation of iron transport. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003;40(2):151–182
17. Cherukuri S, Potla R, Sarkar J, Nurko S, Harris ZL, Fox PL. Unexpected role of ceruloplasmin in intestinal iron absorption. *Cell Metab.* 2005;2(5):309–319
18. Leong WI, Bowlus CL, Talkvist J, Lonnerdal B. DMT1 and FPN1 expression during infancy: developmental regulation of iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;285(6):G1153–G1161
19. Bradley J, Liebold EA, Harris ZL, et al. Influence of gestational age and fetal iron status on IRP activity and iron transporter protein expression in third-trimester human placenta. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(4):R894–R891
20. Leong W-I, Bowlus CL, Talkvist J, Lonnerdal B. Iron supplementation during infancy—effects on expression of iron transporters, iron absorption, and iron utilisation in rat pups. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(6):1203–1211
21. Domello M, Lonnerdal B, Abrams SA, Hernell O. Iron absorption in breast-fed infants: effects of age, iron status, iron supplements, and complementary foods. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):198–204
22. Friel JK, Martin SM, Langdon M, Hertzberg GR, Buettner GR. Milk from mothers of both premature and full-term infants provides better antioxidant protection than does infant formula. *Pediatr Res.* 2002;51(5):612–618
23. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, Serfass RE. Iron absorption and oxidant stress during erythropoietin therapy in very low birth weight premature infants: a cohort study. *BMC Pediatr.* 2005;5:29
24. Braekker K, Bechenstein AG, Halvorsen BL, Blomhoff R, Haaland K, Staff AL. Oxidative stress markers and antioxidant status after oral iron supplementation to very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2007;151(1):23–28
25. Raghuvver TS, Buettner GR. Iron supplements and oxidative stress in very low birth weight babies. *J Pediatr.* 2008;152(6):890–891; author reply 891
26. Raghuvver TS, McGuire EM, Martin SM, et al. Lactoferrin in the preterm infants' diet attenuates iron-induced oxidation products. *Pediatr Res.* 2002;52(6):964–972
27. Aycicek A, Erel OE, Kocyigit A, Selek S, Demorkil MR. Breast milk provides better antioxidant power than does formula. *Nutrition.* 2006;22(6):616–619
28. Lopez V, Suzuki YA, Lonnerdal B. Ontogenic changes in lactoferrin receptor and DMT-1 in mouse small intestine: implications for iron absorption during early life. *Biochem Cell Biol.* 2006;84(3):337–344
29. Mikogami T, Marianne T, Spik G. Effect of intracellular iron depletion by picolinic acid on the expression of the lactoferrin receptor in the human colon carcinoma cell subclone HT29–18-C1. *Biochem J.* 1995;308(pt 2):391–397
30. Kume S, Tanabe S. Effect of supplemental lactoferrin with ferrous iron on iron status in newborn calves. *J Dairy Sci.* 1996;79(3):459–464
31. Ward PP, Mendoza-Meneses M, Cunningham GA, Conneely OM. Iron status in mice carrying a targeted disruption of lactoferrin. *Mol Cell Biol.* 2003;23(1):178–185
32. Hanson LH, Sawicki V, Lewis A, Nuijens JH, Neville MC, Zhang P. Does human lactoferrin in the milk of transgenic mice deliver iron to suckling neonates? *Adv Exp Med Biol.* 2001;501:233–239
33. Ng PC, Lam CWK, Lee CH, To KF, Chan IHS, Wong E. Hepatic iron storage in very low birthweight infants after multiple blood transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(2):F101–F105
34. Scott PH, Berger HM, Kennard C, Scott P, Wharton BA. Effect of gestational age and intrauterine nutrition on plasma transferrin and iron in the newborn. *Arch Dis Child.* 1975;50(10):796–798
35. Lackmann GM, Hesse L, Tollner U. Reduced iron-associated antioxidants in premature newborns suffering intracerebral hemorrhage. *Free Rad Biol Med.* 1996;20(3):407–409
36. Galinier A, Periquet B, Lambert W, et al. Reference range for micronutrients and nutritional marker proteins in cord blood of neonates appropriated for gestational ages. *Early Hum Dev.* 2005;81(7):583–593
37. Moison RM, Haasnoot AA, Van Zoeren-Grobben D, Berger HM. Plasma proteins in acute and chronic lung disease of the newborn. *Free Radic Biol Med.* 1998;25(3):321–328
38. Fryer AA, Jones P, Strange R, Hume R, Bell JE. Plasma protein levels in normal human fetuses: 13 to 41 weeks gestation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(9):850–855
39. Rosenfeld W, Concepcion L, Evans H, Jhaveri R, Sahdev S, Zabaleta I. Serial trypsin inhibitory capacity and ceruloplasmin levels in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134(6):1229–1232
40. Fukuzawa K, Saitoh Y, Akai K, et al. Antioxidant effect of bovine serum albumin on membrane lipid peroxidation induced by iron chelation and superoxide. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1668(1):145–155
41. Loban A, Kime R, Powers H. Iron-binding antioxidant potential of plasma albumin. *Clin Sci (Lond).* 1997;93(5):445–451
42. Collard KJ, Godeck S, Holley JE, Quinn MW. Pulmonary antioxidant levels and oxidative damage in ventilated premature babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):F412–F416
43. Wardle SP, Drury J, Garr K, Weindling AM. Effect of blood transfusions on lipid peroxidation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(1):F46–F48
44. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(1):F69–F74
45. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. Oxidant injury in neonatal erythrocytes during the perinatal period. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(438):130–134
46. Comporti M, Signorini C, Buonocore G, Ciccola L. Iron release oxidative stress and erythrocyte ageing. *Free Rad Biol Med.* 2002;32(7):568–576
47. Collard KJ, Godeck S, Holley JE. Blood transfusion and pulmonary lipid peroxidation in ventilated premature babies. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(3):257–261
48. Buonocore G, Perrone S, Longini M, et al. Non protein bound iron as early predictive marker of neonatal brain damage. *Brain.* 2003;126(pt 5):1224–1230
49. Kling PJ, Reichard RD, Roberts RA. The effects of transfusions on oxidative stress and plasma erythropoietin levels in premature infants. *Ann Haematol.* 2000;79:B13
50. Hirano K, Morinobu T, Kim H, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(3):F188–F193
51. Dani C, Martelli E, Bertini G, et al. Effect of blood transfusions on oxidative stress in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):F408–F411
52. Vyas JR, Currie A, Dunster C, Kelly FJ, Kotecha S. Ascorbic acid concentration in airways lining fluid from infants who develop chronic lung disease of prematurity. *Eur J Pediatr.* 2001;160(3):177–184
53. Pollak A, Hayde M, Hayn M, et al. Effect of intravenous iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin-treated premature infants. *Pediatrics.* 2001;107(1):78–85
54. Fujii T, Maruyama K, Koizumi T. Oral iron supplementation in preterm infants treated with erythropoietin. *Pediatr Int.* 2004;46(6):635–639
55. Ultee CA, van der Deure J, Swart J, Lasham C, van Baar AL. Delayed cord clamping in preterm infants delivered at 34–36 weeks gestation: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(1):F20–23

56. Hutton EK, Hassan ES. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and metaanalysis of controlled trials. *JAMA*. 2007;297(11):1241–1252
57. Weeks A. Umbilical cord clamping after birth. *BMJ*. 2007;335(7615):312–313
58. Watson RE, Desesso JM, Hurtt ME, Cappon GD. Postnatal growth and morphological development of the brain: a species comparison. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2006;77(5):471–484
59. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*. 2000;108(suppl 3):511–533
60. Siddappa AJ, Rao RB, Wobken JD, Liebold EA, Connor JR, Georgieff MK. Developmental changes in the expression of iron regulatory proteins and iron transport proteins in the perinatal rat brain. *J Neurosci Res*. 2002;68(6):761–775
61. Siddappa AJ, Rao RB, Wobken JD, et al. Iron deficiency alters iron regulatory protein and iron transport protein expression in the perinatal brain. *Pediatr Res*. 2003;53(5):800–807
62. Haorah J, Ramirez SH, Schall K, Smith D, Pandya R, Persidsky Y. Oxidative stress activates protein kinase and matrix metalloproteinases leading to blood-brain barrier dysfunction. *J Neurochem*. 2007;101(2):566–576
63. Ke Y, Chang YZ, Duan XL, et al. Age-dependent and iron-independent expression of two mRNA isoforms of divalent metal transporter 1 in the brain. *Neurobiol Aging*. 2005;26(5):739–748
64. Erikson KM, Pinero DJ, Connor JR, Beard JL. Regional brain iron, ferritin and transferrin concentrations during iron deficiency and iron repletion in developing rats. *J Nutr*. 1997;127(10):2030–2038
65. Beard JL, Unger EL, Bianco LE, Paul T, Rundle SE, Jones BC. Early postnatal iron repletion overcomes lasting effects of gestational iron deficiency in rats. *J Nutr*. 2007;137(5):1176–1182
66. Beard J, Erikson KM, Jones BC. Neonatal iron deficiency results in irreversible changes in dopamine function in rats. *J Nutr*. 2003;133(4):1174–1179
67. Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, Sander S, Kron M, Fray AR. Randomised trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: neurocognitive development at 5.3 years corrected age. *Pediatrics*. 2007;120(3):538–546
68. Connor JR. Iron regulation in the brain at the cell and molecular level. In: Hersko C, ed. *Progress in Iron Research*. New York, NY: Plenum Press; 1994:229–238
69. Wu LL, Zhang L, Shao J, Quin YF, Yang RW, Zhao ZY. Effect of perinatal iron deficiency on myelination and associated behaviors in rat pups. *Behav Brain Res*. 2008;188(2):263–270
70. Jorgenson LA, Wobken JD, Georgieff MK. Postnatal iron deficiency alters apical dendritic growth in hippocampal CA1 pyramidal neurones. *Dev Neurosci*. 2003;25(6):412–420
71. Rao R, Tisac I, Townsend EL, Ennis K, Gruetter R, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency predisposes the developing rat hippocampus to greater injury from mild to moderate hypoxiaemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(4):729–740
72. Hugman A. Heparin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haematol*. 2006;28(2):75–83
73. Ganz T, Nemeth E. Iron imports IV: hepcidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(2):G199–G203
74. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Heparin regulation: ironing out the details. *J Clin Invest*. 2007;117(7):1755–1758
75. Niederkofler V, Salie R, Arbor S. Hemojuvelin is essential for dietary iron sensing, and its mutation leads to severe iron overload. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2180–2186
76. Balogh A, Szabo M, Kelen D, et al. Prohepcidin levels during human postnatal adaptation. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24(5):361–368
77. Roe MA, Spinks C, Heath AL, et al. Serum prohepcidin concentration: no association with iron absorption in healthy men; and no relationship with iron status in men carrying HFE mutations, hereditary haemochromatosis patients undergoing phlebotomy treatment, or pregnant women. *Br J Nutr*. 2007;97(3):544–549
78. Tiker F, Celik B, Tarcan A, Kilicoag H, Ozzbek N, Gurakan B. Serum prohepcidin levels and relationships with iron parameters in healthy preterm and term infants. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23(4):293–297
79. Nemeth E, Ganz T. Heparin and iron-loading anemias. *Haematologica*. 2006;91(6):727–732
80. Kattamis A, Papassotiropoulos I, Palaiologou D, et al. The effects of erythropoietic activity and iron burden on hepcidin expression in patients with thalassemia major. *Haematologica*. 2006;91(6):809–812
81. Kling PJ, Winzerling JJ. Iron status and the treatment of the anemia of prematurity. *Clin Perinatol*. 2002;29(2):283–294
82. Georgieff MK. Abnormal iron distribution in infants of diabetic mothers: spectrum and antecedents. *J Pediatr*. 1990;117(3):455–461
83. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Nelas E. Heparin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res*. 2006;55(6):667–674
84. Kong WN, Chang YZ, Wang SM, Zhat XL, Shang JX, Li LX. Effect of erythropoietin on hepcidin, DMT-1, with IRE, and hephaestin gene expression in duodenum of rats. *J Gastroenterol*. 2008;43(2):136–143
85. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood*. 2006;108(12):3730–3735
86. Riveras S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez MA, Farshidi D, Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood*. 2005;106(6):2196–2199
87. Nicolas G, Chauvet L, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002;110(7):1037–1044
88. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102(3):783–788
89. Vanden Hoek TL, Becker LB, Shao Z, Li C, Schumacker PT. Reactive oxygen species released from mitochondria during brief hypoxia induce preconditioning in cardiomyocytes. *J Biol Chem*. 1998;273(29):18092–18098
90. Choi SO, Cho YS, Kim HL, Park JW. ROS mediate the hypoxic repression of the hepcidin gene by inhibiting C/EBP and STAT-3. *Biochem Biophys Res Comm*. 2007;356(1):312–317
91. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):29–38

## Komentarz

Doc. dr hab. n. med. Anna Klukowska, Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Krwi, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Autorka przedstawia w sposób uporządkowany aktualną wiedzę na temat gospodarki żelazem w organizmie człowieka, zwracając uwagę przede wszystkim na noworodka. Podkreśla odmienną sytuację noworodka доноzonego i wcześniaka, który najbardziej narażony jest na zaburzenia wynikające zarówno z niedoboru, jak i nadmiaru żelaza. Przytacza prace doświadczalne wykonane na noworodkach szczurzych, które wskazują, że wczesne uzupełnianie niedoborów żelaza jest w stanie skorygować skutek jego niedoboru w różnych regionach mózgu. Stwierdzono również korzystne działanie wczesnej suplementacji żelaza na funkcje poznawcze i psychoruchowe mózgu wcześniaków ludzkich. Zaburzenia stężenia żelaza w osoczu i komórkach mogą mieć nieodwracalny wpływ na rozwój psychomotoryczny dziecka. Najmłodsze niemowlęta nie potrafią regulować wchłaniania żelaza w jelitach. Nadmiar żelaza może powodować stres oksydacyjny, który uważany jest za najważniejszy czynnik odpowiedzialny za przewlekłe choroby płuc i retinopatię u wcześniaków. U noworodków przedwcześnie urodzonych duże znaczenie przyczynowe wystąpienia uszkodzenia oksydacyjnego przypisuje się wentylacji mechanicznej i przetaczaniu krwi. Nadmiar żelaza sprzyja również zakażeniom bakteryjnym. Czynnikiem ochronnym przed nadmiarem żelaza jest pokarm kobiecy zawierający laktoferynę, posiadającą właściwości chelatujące. Z drugiej strony niedobory żelaza mogą powodować zaburzenia rozwijającego się mózgu.

Coraz częściej stosuje się u noworodków i niemowląt w 1 kwartale życia, a zwłaszcza u wcześniaków, rekombinowaną ludzką erytropoetynę. Wcześniej zastosowana może znacznie ograniczyć zapotrzebowanie

na przetoczenia krwi. Podaje się ją podskórnie w dawce 150 j./kg 3 razy w tygodniu. Może być stosowana ambulatoryjnie w poradni lub nawet w domu. Jedynym mankamentem tego leczenia jest konieczność pokrycia kosztów leku przez rodziców, co przy konieczności nierazko podania kilkunastu dawek nie jest leczeniem tanim. Jednocześnie należy zalecać preparaty żelaza. Wskazania do leczenia krwią należy rozważyć bardzo ostrożnie, kierując się nie tylko stężeniem hemoglobiny lub wielkością hematokrytu, ale również stanem układu oddechowego i krążenia noworodka oraz obecnością zakażeń.

W artykule omówiono rolę hepcydyny w ogólnoustrojowej regulacji homeostazy żelaza. W ostatnich latach prowadzone są badania tego białka w różnych stanach chorobowych oraz u zdrowych dorosłych i dzieci. Niewiele jeszcze wiadomo na temat ekspresji hepcydyny, jej funkcji i uwalniania u noworodków. Autorka podkreśla pilną potrzebę przeprowadzenia takich badań.

### Zalecane piśmiennictwo

- Bain A, Blackburn S. Issues in transfusing preterm infants in the NICU. *J Prenatal Nurs.* 2004;18:170-182.
- Kling PJ. Anemia of prematurity and indications for erythropoietin therapy. W: Neonatal Hematology. ed. Alarcón P, Werner E., University Press, Cambridge 2005:58-67.
- Ohlsson A, Aber S. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *The Cochrane Collaboration Volume.* 2007;1:1-44.
- Young B, Zaritsky J. Hepcidin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1384-1387.
- Fleming RE, Sly WS. Hepcidin: A putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis on the anemia of chronic diseases. *PNAS.* 2001;98:816-862.