

Anna Pietrzak

II Klinika Gastroenterologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Oddział Gastroenterologii, Szpital Bielański, Warszawa

Skuteczne leczenie żelazem

– zasady postępowania w niedoborze izolowanym i przebiegającym z niedokrwistością

Effective iron treatment – principles of treatment in isolated deficiency and with anemia

Streszczenie

Żelazo odgrywa kluczową rolę w większości procesów metabolicznych organizmu. Jego niedobór prowadzi do poważnych konsekwencji, stanowiąc zagrożenie dla zdrowia i życia. Najczęściej niedobór żelaza objawia się niedokrwistością mikrocytarną, którą rozpoznaje się u ponad 1,74 mld ludzi na świecie. O ile konieczność leczenia każdej postaci niedokrwistości nie budzi wątpliwości, o tyle w ostatnich latach, dzięki wprowadzeniu dobrze tolerowanych i skutecznych form żelaza, w rekomendacjach zaczęto proponować także leczenie niedoboru tego pierwiastka, nawet przy braku niedokrwistości. W artykule omówiono najczęstsze przyczyny niedoboru żelaza i standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Słowa kluczowe

niedokrwistość, anemia, żelazo, niedobór, WHO, wytyczne, suplementacja

Abstract

Iron plays a key role in most of the body's metabolic processes. Its deficiency leads to serious consequences, posing a threat to health and life. Iron deficiency most often manifests itself as microcytic anemia, which is diagnosed in over 1.74 billion people worldwide. While the need to treat every form of anemia is beyond doubt, in recent years, thanks to the emergence of safe and effective forms of iron, recommendations have also begun to propose treatment of iron deficiency, even in the absence of anemia. The article discusses the most common causes of iron deficiency and the standards of diagnostic and therapeutic procedures.

Key words

anemia, iron, iron deficiency, WHO, guidelines, supplementation

Wprowadzenie i definicje

Żelazo, uczestniczące w wielu procesach metabolicznych, odgrywa kluczową rolę w niemal każdym żywym organizmie. Zdecydowana większość, bo aż 70% żelaza, stanowi składnik hemoglobiny i mioglobiny służących do transportu i magazynowania tlenu [1, 2]. Żelazo jest niezbędne do prawidłowego rozwoju fizycznego i psychicznego, a jego niedobór uznaje się za zagrożenie dla organizmu [3, 4].

Najogólniej przyczyny niedoboru żelaza można podzielić na wynikające z jego zbyt małej podaży (zaburzenia wchłaniania, nieprawidłowa dieta), zbyt dużej utraty (krwawienie) oraz zwiększonego realnego zapotrzebowania (okres dojrzewania, ciąża, hemoliza). Nieprawidłowe uwalnianie żelaza z magazynów spowodowane działaniem cytokin prozapalnych zmniejszających jego dostępność dla erytropoezy prowadzi do rozwoju niedokrwistości w przebiegu chorób przewlekłych [5].

Objawy niedoboru żelaza mogą dotyczyć niemal każdego układu i narządu, jednak najczęściej jako jeden z pierwszych objawów rozpoznaje się niedokrwistość ze względu na zróżnicowane, ale istotne klinicznie objawy, dostępność oznaczenia parametrów czerwonokrwinkowych i fakt, że pojawia się ona jako jedna z pierwszych konsekwencji niedoboru. Niedokrwistość, niezależnie od przyczyny, definiowana jest jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (Hb), hematokrytu i liczby erytrocytów we krwi o > 2 odchylenia standardowe od wartości prawidłowych.

Niedokrwistość to zmniejszenie stężenia Hb < 13 g/dl u mężczyzn i < 12 g/dl u kobiet (< 11 g/dl w ciąży i < 10 g/dl w połogu) po wykluczeniu niedokrwistości rzekomej spowodowanej przewodnieniem. Hematokryt i liczba erytrocytów najczęściej zmieniają się proporcjonalnie do stężenia Hb [6, 7]. Niedobór żelaza jest najczęstszym mechanizmem powstawania niedokrwistości. Szacuje się, że odpowiada nawet za 60–80% wszystkich przypadków.

Za najbardziej użyteczne badanie w rozpoznawaniu niedoboru żelaza uważa się oznaczenie stężenia ferrytyny. Za bezwzględny niedobór żelaza uważa się stężenie ferrytyny < 15–30 µg/l u osób bez toczącego się aktywnego zapalenia i 70–100 µg/l u osób z aktywnym zapaleniem. Wiele towarzystw naukowych podaje własne definicje niedoboru żelaza (< 20–60 µg/l) i od tych stężeń uzależnia leczenie. Wysycenie transferryny żelazem (*transferrin saturated with iron* – TSAT) może służyć do różnicowania bezwzględnego i czynnościowego niedoboru żelaza. Niektóre towarzystwa naukowe sugerują rozpoznanie niedoboru żelaza przy wartości TSAT < 20% dla mężczyzn i < 16% dla kobiet [6, 7].

W różnicowaniu niedokrwistości bierze się pod uwagę wiele czynników i chociaż dzięki postępowi w analityce i możliwościom oznaczania coraz większej liczby parametrów ich diagnostyka jest obecnie bardzo szczegółowa, wciąż kluczowe znaczenie ma analiza podstawowych parametrów laboratoryjnych [7]. W tabeli 1 przedstawiono podstawowe parametry uwzględniane przy różnicowaniu niedokrwistości.

Tabela 1. Parametry oceniane w diagnostyce różnicowej niedokrwistości z niedoboru żelaza [7]

| Oznaczenie | Zakres norm | Komentarz |
|--|----------------------------|--|
| hemoglobina (Hb) [g/dl (g%)] | K: (11*) 12–16 M: 13–18 | normy międzynarodowe WHO |
| średnia objętość krwinki (MCV) [fl] | 76–96 | < 76: mikrocytoza, > 96: makrocytoza |
| żelazo (Fe) [µmol/l] | 10–28 | izolowane oznaczenie żelaza nie ma znaczenia klinicznego ze względu na wpływ wielu czynników zewnętrznych na wynik |
| całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC) [µmol/l] | 45–81 | maksymalna ilość żelaza potrzebna do całkowitego wysycenia transferryny (podstawowy nośnik żelaza w osoczu) |
| utajona zdolność wiązania żelaza (TIBC) [µmol/l] | 27–60 | bieżące stężenie żelaza (pojemność dla żelaza wolnych miejsc w transferrynie) |
| ferrytyna [µg/l] | 20–290 | najważniejszy/najlepszy wskaźnik niedoboru żelaza, o ile nie ma aktywnego zapalenia** |
| saturacja (wysycenie) transferryny [%] | 20–45 | Fe(sur)/TIBC według niektórych autorów najlepszy wskaźnik niedoboru żelaza, wskazuje także czynnościowy niedobór żelaza |

Pozostałe parametry – zakres norm zależny od laboratorium. K – kobiety, M – mężczyźni.

*Ciężarne. **Według WHO o bezwzględnym niedoborze żelaza świadczy stężenie ferrytyny < 15 µg/l. W większości laboratoriów za niedobór uznawane jest stężenie < 20 µg/l. W rekomendacjach gastroenterologicznych za niedobór uznaje się stężenie < 45 µg/l, a ginekologiczno-położniczych < 60 µg/l. W przypadku aktywnego zapalenia niedobór żelaza należy brać pod uwagę przy stężeniu ferrytyny < 100 µg/l. W omówieniu nie analizowano wskaźnik do przetaczania żelaza w niewydolności serca.

Najczęstsze przyczyny niedokrwistości

Częstość występowania poszczególnych chorób zależy od wieku pacjenta. Inaczej będziemy podchodzili do różnicowania niedokrwistości u kilkuletniego dziecka, inaczej u kobiety miesiączkującej, a jeszcze inaczej u ponad 70-letniego mężczyzny. Z najnowszych badań analizujących przyczyny i częstość występowania kilkuset chorób na całym świecie opublikowanych w „The Lancet” w 2020 r. wynika, że niezależnie od wieku przyczyna niedoboru żelaza najczęściej ma związek z dietą. Na rycinie 1 przedstawiono rozkład najczęstszych przyczyn niedokrwistości na podstawie analizy 369 chorób w 204 krajach w latach 1990–2019 [8].

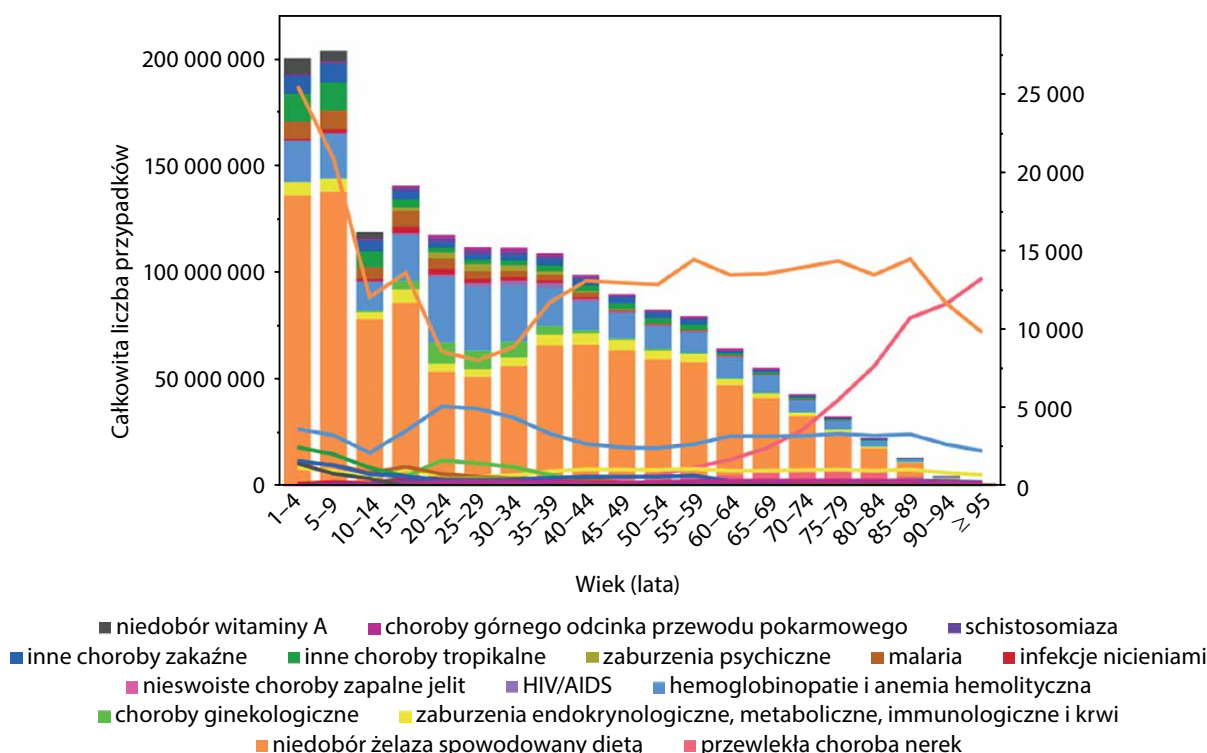
Najczęstszymi przyczynami niedokrwistości z niedoboru żelaza są: niedobór żelaza spowodowany dietą (66,1% wszystkich przypadków niedokrwistości u mężczyzn i 56,8% u kobiet), hemoglobinopatie i niedokrwistość hemolityczna, przewlekła choroba nerek, choroby endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i autoimmunologiczne (niedokrwistość chorób przewlekłych), obfite miesiączki i choroby ginekologiczne, niedokrwistość związana z ciążą, HIV/AIDS, nieswoiste choroby zapalne jelit, infekcje, choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym krwawienie).

Odrębną przyczyną niedoboru żelaza mogą być zaburzenia jego wchłaniania wynikające z interakcji

z innymi przyjmowanymi przez pacjenta lekami oraz pokarmem. Tego typu interakcji jest dużo, są one złożone i wielokierunkowe, a ich dokładne omówienie wykracza poza ramy niniejszego opracowania. Należy jednak zwrócić uwagę na najpopularniejsze interakcje – z inhibitorami pompy protonowej, fluorochinolonami, hormonami tarczycy, lewodopą i metyldopą, preparatami wapna i magnezu [9].

Niedobór żelaza związany z dietą

Niedobór związany z dietą nie jest równoznaczny z niedoborem tego pierwiastka w posiłkach – może też wynikać z zaburzeń wchłaniania w przypadku dużego spożycia produktów bogatych w fityniany, jak również szczawiany, fosforany i taniny. Są to związki wiążące żelazo w świetle przewodu pokarmowego w nierozpuszczalne, a zatem niewchłanialne kompleksy [10]. Związki te w takim samym mechanizmie upośledzają również wchłanianie cynku i w mniejszym stopniu wapnia. Najwięcej fitynianów znajduje się w zewnętrznej otoczce zbóż, zatem produkty pełnoziarniste oraz otręby i płatki silnie hamują wchłanianie żelaza niż wyroby jej pozbawione. Udowodniono, że nawet niewielka zawartość fitynianów (2–10 mg w posiłku) może w istotny sposób ograniczać przyswajalność żelaza. Tymczasem przeciętnie zawartość tych związków w diecie wynosi ok. 350 g, a w diecie wegetariań-



Rycina 1. Przyczyny występowania niedokrwistości (częstość na świecie w 2019 r.)

Na podstawie: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

skiej nawet 3000 g dziennie [11]. Poza zmniejszeniem spożycia produktów bogatych w fityniany, co może negatywnie wpłynąć na wartość odżywczą diety, ich zawartość w pokarmach można obniżyć, poddając je różnego rodzaju obróbkom: termicznej, mechanicznej (mielenie), biologicznej (namaczanie, o ile posiłek będzie przyrządzony razem z wodą z namaczania, kiełkowanie) czy chemicznej (fermentacja) [12]. Procesy te w różnym stopniu aktywują enzymy katalityczne znajdujące się w roślinach. Do produktów o największej zawartości fitynianów należą: płatki owsiane, kasza gryczana, pszenica, soja, fasola mung, nasiona roślin strączkowych. Duże ilości polifenoli zawierają kawa, herbata i napary ziołowe. Kolejną grupą pokarmów pogarszających wchłanianie żelaza są produkty bogate w wapń, takie jak mleko, jogurty, kefir, maślanka i sery.

Czynniki ryzyka rozwoju niedokrwistości, które wymagają diagnostyki niedoboru żelaza i jego suplementacji

Niedokrwistość jest częstym objawem wielu chorób. To zjawisko tak powszechne, że niejednokrotnie traktowane jest jako naturalna konsekwencja czy spodziewany przebieg choroby. Takie podejście jest nieprawidłowe. Niedokrwistość jest poważnym objawem (chorobą) i wymaga odpowiedniej diagnostyki i leczenia. Bez wyrównania parametrów czerwonych krwinek leczenie choroby podstawowej jest znacznie trudniejsze, a niejednokrotnie wręcz niemożliwe [13]. Dla przykładu – w chorobach zapalnych jelit zdecydowanie lepsze rezultaty leczenia rzutu choroby uzyskuje się u pacjentów z Hb > 11 g/dl. W tabeli 2 przedstawiono częstość występowania niedokrwistości w różnych chorobach [14–22].

Zmieniające się czynniki etiopatogenetyczne, trendy zachorowań, a przede wszystkim dostępność lepiej tolerowanych i powodujących znacznie mniej objawów ze strony przewodu pokarmowego preparatów żelaza spowodowały, że część towarzystw naukowych zmieniła dotychczasowe zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia niedoboru żelaza.

Obecnie większość towarzystw kardiologicznych, nefrologicznych, gastroenterologicznych i onkologicznych, wspartych rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), zaleca rutynowe badania przesiewowe w kierunku niedoboru żelaza (przy braku niedokrwistości) u pacjentów z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit oraz z nowotworami (niezależnie od ich rodzaju) [13, 23]. W tych grupach pacjentów w przypadku stwierdzenia niedoboru żelaza (czyli stężenia ferrytyny poniżej normy) proponuje się leczenie żelazem także przy braku niedokrwistości i prawidłowych parametrach czerwonych krwinek (stężenia Hb w granicach normy).

W tabeli 3 przedstawiono grupy ryzyka wystąpienia niedokrwistości, w których międzynarodowe towarzystwa naukowe proponują oznaczenie parametrów gospodarki żelazowej (stężenie ferrytyny, saturacja transferyny) i leczenie żelazem.

Choroby wymagające suplementacji żelaza

Wszystkie choroby przebiegające z niedokrwistością z niedoboru żelaza wymagają jego suplementacji. Leczenie różni się jedynie formą podawanych preparatów i czasem ich włączenia. Nadrzędną zasadą jest ustabilizowanie stanu pacjenta, w tym poprzez przetaczanie preparatów krwiopochodnych i/lub żelaza dożylnie, zaopatrzenie przyczyny niedokrwistości (np. odstawienie leku powodującego

Tabela 2. Częstość występowania niedokrwistości w chorobach przewlekłych i innych stanach [14–22]

| Choroba | Odsetek pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby (%) | Źródło |
|----------------------------------|--|------------------|
| przewlekła choroba nerek | 50 | Macdougall 2016 |
| operacje bariatryczne | 50 | Munoz 2009 |
| nowotwory | 32–60 | Aapro 2018 |
| jakakolwiek operacja (ogółem) | 76 | Munoz 2015, 2017 |
| nieswoiste choroby zapalne jelit | 36–76 | Dignass 2015 |
| celiakia | 10–15 | Cappellini 2017 |
| niewydolność serca | 50 | Goodnough 2017 |
| miesiączkowanie | 10–20 | Munoz 2018 |
| ciąża | 30–50 | Munoz 2018 |

Tabela 3. Stany zagrożenia niedoborem żelaza wymagające diagnostyki i ewentualnego leczenia niezależnie od obecności niedokrwistości (według rekomendacji różnych towarzystw naukowych) [23]

| Stan | Przyczyna |
|--------------------------------------|---|
| zwiększona utrata żelaza | <ul style="list-style-type: none"> • miesiączkowanie • krwawienie z przewodu pokarmowego • dawcy krwi • utrata krwi w czasie operacji • hematuria • hemoliza • sportowcy wytrzymałościowi |
| zmniejszona podaż żelaza | <ul style="list-style-type: none"> • niski status socjoekonomiczny • dieta wegetariańska/wegańska • niezbalansowana dieta • zaburzenia odżywiania • nadużywanie alkoholu • wiek > 65. roku życia • imigracja z regionów o niskim statusie socjoekonomicznym |
| zwiększone zapotrzebowanie na żelazo | <ul style="list-style-type: none"> • ciąża • laktacja • szybki wzrost |
| zmniejszone wchłanianie żelaza | <ul style="list-style-type: none"> • choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego • leki (np. zobojętniające sok żołądkowy) • gastrektomia/operacja bariatryczna • przewlekła choroba nerek |

hemolizę, zatrzymanie krwawienia) oraz leczenie choroby podstawowej, nawet jeśli miałyby to zająć dłuższy czas (np. dieta bezglutenowa w celiakii). Wyrównanie niedoborów magazynów żelaza jest równie ważne i powinno być prowadzone po przywróceniu względnego dobrostanu chorego [6, 7]. Należy jeszcze raz podkreślić, że bez wyrównania niedoborów żelaza i niedokrwistości leczenie chorób podstawowych jest znacznie trudniejsze lub wręcz niemożliwe, a konsekwencje nieleczenia mogą być fatalne. Dla przykładu – w chorobach onkologicznych brak suplementacji żelaza zmniejsza efektywność chemioterapii i skraca czas przeżycia pacjentów.

Leczenie i tolerancja suplementacji żelazem

Jak już wspomniano, każda choroba manifestująca się niedokrwistością z niedoboru żelaza wymaga jego suplementacji na określonym etapie leczenia. Także sam niedobór żelaza, niepowodujący jeszcze niedokrwistości, jest wskazaniem do interwencji farmakologicznej w wybranych jednostkach chorobowych (tab. 2) [13, 23].

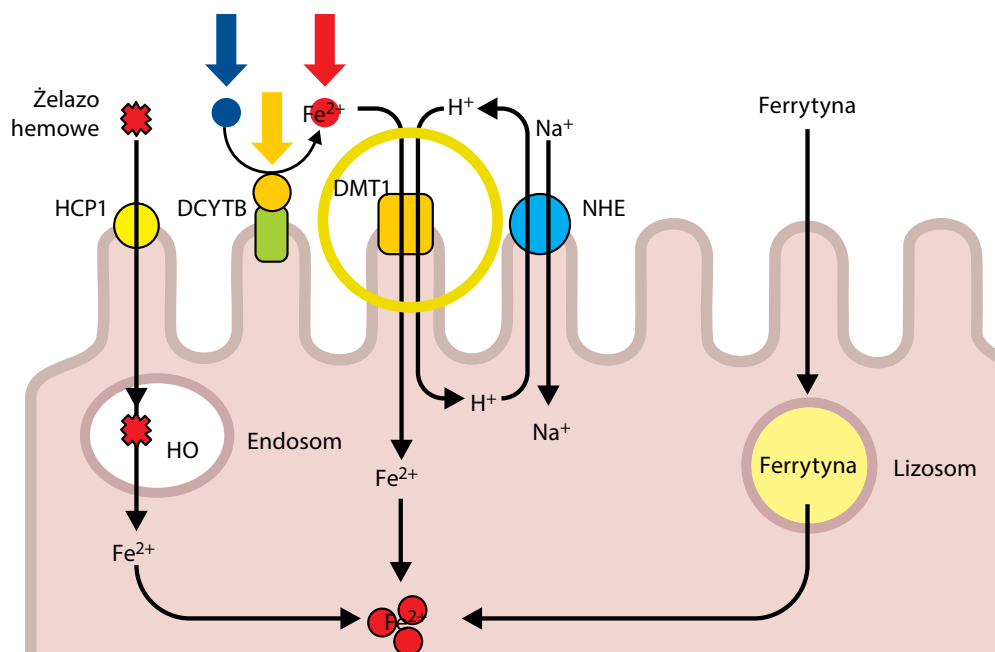
Po ustabilizowaniu stanu pacjenta i ustaleniu sposobu leczenia choroby podstawowej przychodzi czas na zaplanowanie suplementacji zarówno w celu uzupełnienia bieżącego niedoboru, jak i magazynów żelaza. W niektórych przypadkach suplementacja będzie czasowa (np. niedokrwistości pokrwotoczne, przebyte i skutecznie wyleczone zakażenie

Helicobacter pylori czy większość przypadków leczonych skutecznie dietą choroby trzewnej). W części przypadków stosowanie żelaza będzie wieloletnie, a może dożywotnie (zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, niektóre przypadki celiakii, choroby zapalne jelit). Żeby dobrze je zrealizować, należy pamiętać o fizjologii wchłaniania żelaza.

W organizmie znajduje się średnio 3–4 g żelaza. Dzienny obrót tym pierwiastkiem (utrata i wchłanianie) to 1–2 mg. Żelazo wchłania się w pierwszych pętlach jelita cienkiego na zasadzie transportu czynnego, wprost proporcjonalnie do stopnia niedoboru, ale odwrotnie proporcjonalnie do podanej dawki. Do krwiobiegu transportowane jest żelazo dwuwartościowe. Do 2. stopnia utlenienia przekształcane jest przez enzymy rąbka szczoteczkiowego enterocytów przy wykorzystaniu witaminy C. Do enterocytu jest przenoszone ze światła jelita przez transporter metali dwuwartościowych (*divalent metal transporter 1* – DMT1) razem z jonem wodoru (ryc. 2) [24].

Uwzględniając mechanizm wchłaniania żelaza należy przyjąć następujące zasady suplementacji:

1. Wchłanianie żelaza jest aktywnie regulowane i zależy od jego zawartości w organizmie, zapotrzebowania na ten pierwiastek oraz toczących się procesów (np. stany zapalne). Dzielne zapotrzebowanie na żelazo to 20–30 mg dla syntezy erytrocytów i ok. 5 mg dla innych komórek [25, 26]. Po doustnym podaniu żelaza wzrasta stężenie hepacydyny, która jest inhibitorem wchłaniania



Rycina 2. Mechanizm wchłaniania żelaza

Granatową strzałką oznaczono żelazo trójwartościowe, czerwoną strzałką – żelazo dwuwartościowe. Pomarańczowa strzałka wskazuje witaminę C będącą częścią enzymu DcytB (duodenal cytochrom B) redukującego żelazo do 2. stopnia utlenienia. Żółtym okręgiem zaznaczono przenośnik błonowy DMT1 (divalent metal transporter 1) służący do transportu żelaza dwuwartościowego wraz z jonem wodoru do wnętrza enterocytu.

żelaza, dlatego wchłanianie żelaza z kolejnych dawek może być mniejsze [27, 28].

2. Nie określono optymalnego doustnego preparatu żelaza. Nie ma znaczenia stopień utlenienia żelaza. Preparaty żelaza mogą być zarówno na 2., jak i na 3. stopniu utlenienia. Preparaty żelaza o wydłużonym uwalnianiu nie są zalecane, ponieważ nie zwiększają wchłaniania żelaza ani nie zmniejszają częstości działań niepożądanych [29–33]. Nie ma znaczenia dodanie witaminy C do preparatu żelaza, co wykazano w wielu badaniach zwieńczonych przeglądem statystycznym i metaanalizą [34, 35]. W analizie obejmującej 7 badań ($n = 905$) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi preparaty żelaza z witaminą C i bez witaminy C. Jest to najprawdopodobniej związane z faktem, że obecnie nie obserwuje się niedoboru witaminy C. Dodatkowo w procesie wchłaniania żelaza jest ona potrzebna jako koenzym wbudowany w dwunastniczy cytochrom B, co wymaga czasu. Innymi słowy – najpierw należałoby wchłonać witaminę C, wbudować ją w cytochrom, a następnie wchłonać żelazo. Co ciekawe, w skład preparatów złożonych zawierających witaminę C i żelazo wchodzi żelazo dwuwartościowe, a zatem niewymagające „obróbki” przez cytochrom, którego koenzymem jest witamina C. Stosowanie

witaminy C jako substancji obniżającej pH przy pH żołądka < 1 nie ma znaczenia klinicznego.

3. Do przejścia przez transporter błonowy niezbędny jest jon wodorowy. Dlatego niezależnie od rodzaju preparatu żelazo lepiej wchłania się w kwaśnym środowisku – bez towarzyszącego posiłku, niepopijane napojami alkalizującymi (np. mlekiem), w dużym odstępie czasowym od przyjęcia inhibitora pompy protonowej lub blokera H_2 , jeśli są one stosowane (optymalnie ok. 3–4 godz., minimalnie ok. 2 godz.).

4. Nie ustalono optymalnego preparatu doustnego żelaza, jego dawki ani czasu podawania u dorosłych z niedokrwistością z niedoboru żelaza. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa może to być 50–100 mg. Mniejsze dawki (nawet 30 mg) również mogą być skuteczne. Mając na uwadze fizjologię wchłaniania żelaza, obecnie sugeruje się stosowanie preparatów o niższej zawartości żelaza raz dziennie, a nawet co drugi dzień. Taki schemat może się wiązać z rzadszym występowaniem działań niepożądanych [36]. Wykazano, że większe dawki nie tylko nie wpływają na lepsze wchłanianie, ale wręcz je zmniejszają. Jest to spowodowane zwiększeniem stężenia białka hamującego wchłanianie żelaza – hepcydyny, do którego dochodzi przy podawaniu większych niż możliwe do przyswojenia dawek żelaza [37].

Pod względem efektywności leczenia i toleracji korzystnie wypada proteinianobursztynian żelaza III, którego skuteczność potwierdzono wieloma badaniami prospektywnymi z randomizacją, kontrolowanymi placebo, a pozytywnie zweryfikowano w przeglądzie systematycznym obejmującym 38 badań z randomizacją i 16 badań obserwacyjnych i łącznie 8454 pacjentów ze zróżnicowanych populacji (ogólna: 1899 osób, ciężarne: 5283 osoby, dzieci: 960 osób). Udowodniono, że stosowanie proteinianobursztynianu żelaza III powodowało istotne zwiększenie stężenia ferrytyny i hemoglobiny. Co najważniejsze, skuteczność była porównywalna z innymi preparatami lub lepsza przy zdecydowanie mniejszej liczbie działań niepożądanych [38–41]. Preparaty kompleksów żelazowych i żelazowych powodowały ponad 3-krotnie więcej działań niepożądanych, a poprawę parametrów skuteczności osiągnięto w czasie o 18,4% dłuższym niż w przypadku proteinianobursztynianu żelaza. Nie zmienił się natomiast konieczny do uzupełnienia niedoborów czas leczenia żelazem. Wynosi on kilka, a nawet kilkanaście miesięcy.

Piśmiennictwo

- Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 500-510.
- Lill R. Function and biogenesis of iron-sulphur proteins. *Nature* 2009; 460: 831-838.
- Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto Ki i wsp. Regulators of iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease. *Trends Biochem Sci* 2016; 41: 274-286.
- Maio N, Zhang DL, Ghosh MC i wsp. Mechanisms of cellular iron sensing, regulation of erythropoiesis and mitochondrial iron utilization. *Semin Hematol* 2021; 58: 161-174.
- Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica* 2020; 105: 260-272.
- World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization 2011). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>
- Interna Szczeklika 2023. Piotr G (red). Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2023; 1808-1836.
- Safiri S, Kolahi AA, Noori M i wsp. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol* 2021; 14: 185.
- <https://www.drugs.com/drug-interactions/ferrous-sulfate,iron-sulfate-index.html?filter=2> dostęp na dzień 23.01.2024.
- Gibson RS, Raboy V, King JC. Implications of phytate in plant-based foods for iron and zinc bioavailability, setting dietary requirements, and formulating programs and policies. *Nutr Rev* 2018; 76: 793-804.
- Schlemmer U, Frölich W, Prieto RM i wsp. Phytate in foods and significance for humans: food sources, intake, processing, bioavailability, protective role and analysis. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53 Suppl 2: S330-S375.
- Mukherjee A, Breselge S, Dimidi E i wsp. Fermented foods and gastrointestinal health: underlying mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023. doi: 10.1038/s41575-023-00869-x.
- WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations [Internet]. World Health Organization, Geneva 2020. PMID: 33909381.
- Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S i wsp. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematonic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med* 2018; 28: 22-39.
- Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C i wsp. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv96-iv110.
- Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KUC i wsp. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016; 89: 28-39.
- Goodnough LT, Comin-Colet J, Leal-Noval SC i wsp. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol* 2017; 92: 88-93.
- Dignass AU, Gasche C, Bettenworth DC i wsp. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 211-222.
- Muñoz M, Botella-Romero F, Gómez-Ramírez SC i wsp. Iron deficiency and anaemia in bariatric surgical patients: causes, diagnosis and proper management. *Nutr Hosp* 2009; 24: 640-654.
- Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco AC i wsp. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017; 92: 1068-1078.
- Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos AC i wsp. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus* 2015; 13: 370-379.
- Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S i wsp. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia* 2017; 72: 826-834.
- Wilson SE, Rogers LM, Garcia-Casal MN i wsp. Comprehensive framework for integrated action on the prevention, diagnosis, and management of anemia: an introduction (WHO). *Ann N Y Acad Sci* 2023; 1524: 5-9.
- Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell* 2017; 168: 344-361.
- Cegarra L, Colins A, Gerdtzen ZP i wsp. Mathematical modeling of the relocation of the divalent metal transporter DMT1 in the intestinal iron absorption process. *PLoS One* 2019; 14: e0218123.
- Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. *Adv Exp Med Biol* 2014; 844: 201-225.
- Abe C, Miyazawa T, Miyazawa T. Current use of fenton reaction in drugs and food. *Molecules* 2022; 27: 5451.
- Bloor SR, Schutte R, Hobson AR. Oral iron supplementation – gastrointestinal side effects and the impact on the gut microbiota. *Microbiol Res* 2021; 12: 491-502.

29. Eid R, Arab NT, Greenwood MT. Iron mediated toxicity and programmed cell death: a review and a re-examination of existing paradigms. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2017; 1864: 399-430.
30. DeLoughery TG. Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta Haematol* 2019; 142: 8-12.
31. Mahalhal A, Williams JM, Johnson S i wsp. Oral iron exacerbates colitis and influences the intestinal microbiome. *PLoS One* 2018; 13: e0202460.
32. Ekenved G. Absorption from different types of iron tablets – correlation between serum iron increase in total absorption of iron. *Scand J Haematol Suppl* 1976; 28: 51-63.
33. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP i wsp. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2015; 10: e0117383.
34. Li N, Zhao G, Wu W i wsp. The efficacy and safety of vitamin C for iron supplementation in adult patients with iron deficiency anemia: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2023644.
35. Loganathan V, Bharathi A, Prince AM i wsp. Treatment efficacy of vitamin C or ascorbate given as co-intervention with iron for anemia – z systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Clin Nutr ESPEN* 2023; 57: 459-468.
36. Snook J, Bhala N, Beales ILP i wsp. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut* 2021; 70: 2030-2051.
37. Moretti D, Goede JS, Zeder C i wsp. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015; 126: 1981-1989.
38. Martínez Francés A, Leal Martínez-Bujanda J. Efficacy and tolerability of oral iron protein succinylate: a systematic review of three decades of research. *Curr Med Res Opin* 2020; 36: 613-623.
39. Shin HW, Go DY, Lee SW i wsp. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for iron deficiency anemia in obstetric and gynecologic patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e24571.
40. Urso K, Leal Martínez-Bujanda J, Del Prado JM. Iron protein succinylate in the management of iron deficiency anemia: a comparative study with ferrous sulphate at low and high therapeutic doses. *Nutrients* 2021; 13: 968.
41. Zimmer M, Sieroszewski P, Oszukowski P i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące suplementacji u kobiet ciężarnych. *Gin Perinat Prakt* 2020; 5: 170-181.

Adres do korespondencji:

dr n med. Anna Pietrzak
II Klinika Gastroenterologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Cegłowska 80
01-809 Warszawa
e-mail: anpietrzak@gmail.com