

"Jak je důležité míti železnou zásobu"

Tomáš Vymazal

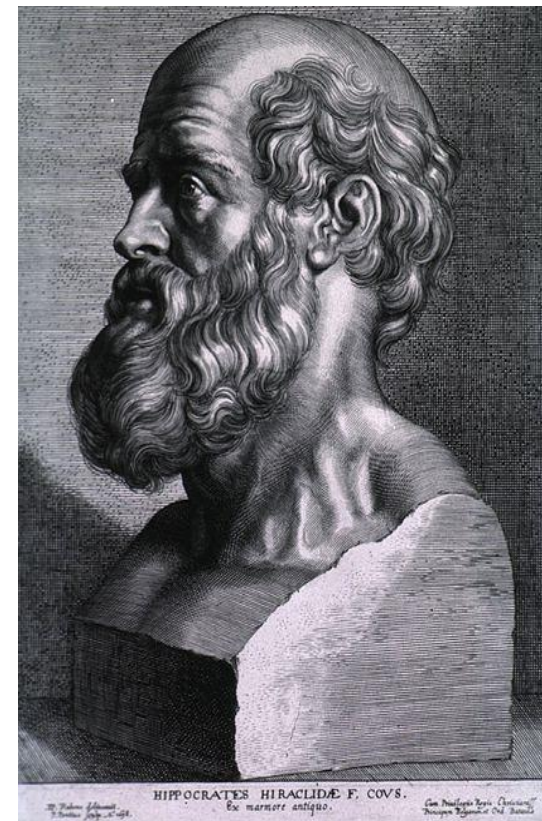
KARIM 2. LF UK a FN Motol



„Mladí muži chtějí být věrní, ale nejsou. Staří chtějí být nevěrní, ale nemohou.“

Oscar Wilde 1854-1900

irský spisovatel a básník



„Staří lidé jsou méně nemocní než mladí. Jejich nemoci je však provázejí do hrobu.“

Hipokrates 460-370 př.n.l

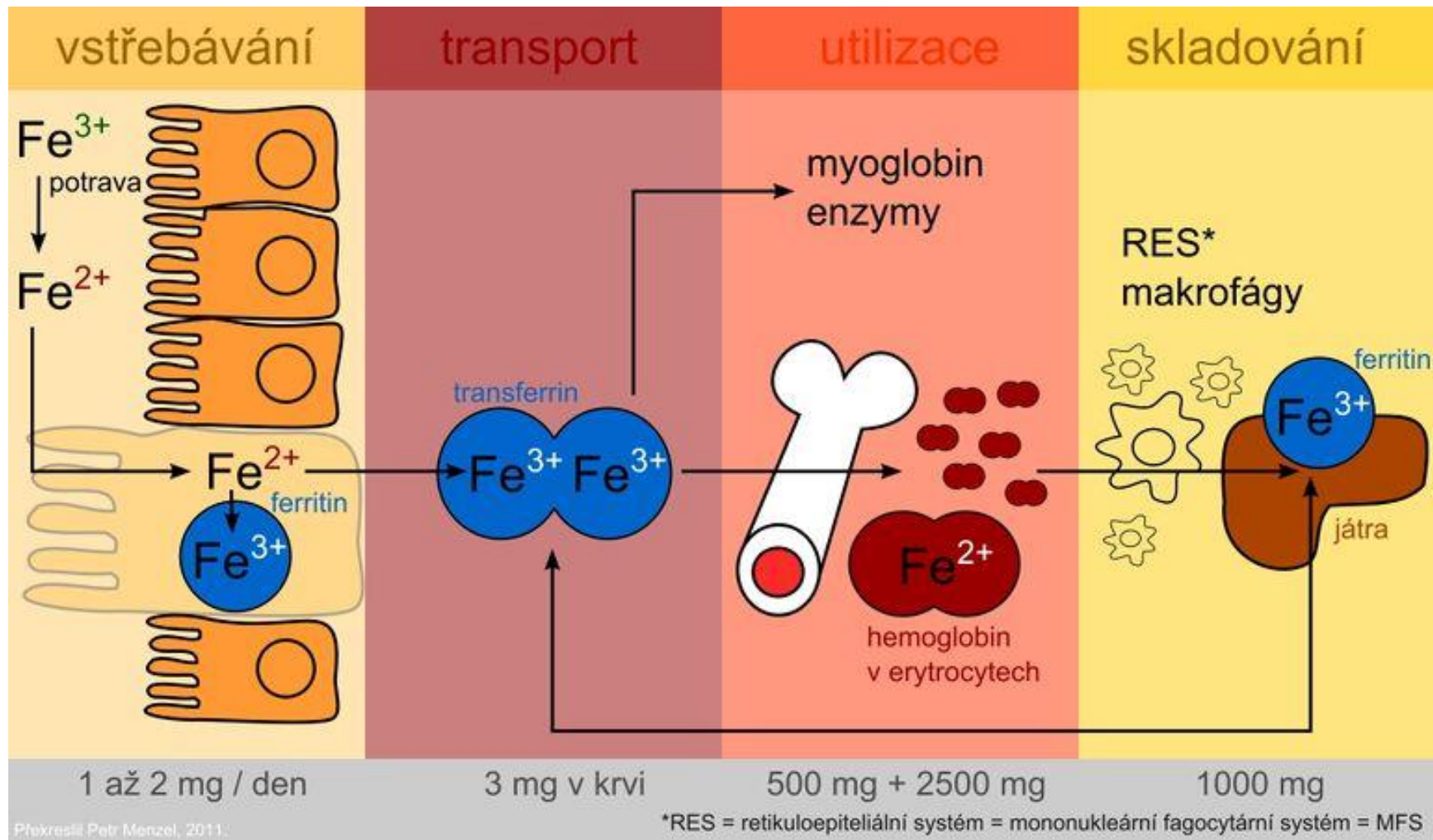
řecký lékař, otec západní medicíny

Nemám konflikt zájmů.



- železo (Fe, ferrum) je druhý nejrozšířenější kov na Zemi
- 4. nejčastější prvek - před ním je kyslík, křemík a hliník
- jeden z nejčastějších kovů ve vesmíru, hraje významnou roli ve vývoji hvězd
- je nejtěžším prvkem, který se v posloupnosti od hélia v jádře hvězd syntetizuje za současného uvolnění energie
- v přírodě se minerály železa vyskytují velmi hojně a železo se z nich ve formě slitiny s uhlíkem získává redukcí ve vysoké peci
- prvně takto získávali železo Chetitové již 3000 let př. n. l.
- k rozšíření došlo až po rozpadu Chetitské říše **okolo roku 1200 př. n. l., kdy začíná doba železná**
- velmi významné jsou také sloučeniny železa, ať už anorganické, organické nebo komplexní
- železo je velmi významným biogenním prvkem

- železo je jedním z nejdůležitějších prvků v lidském organismu
- v těle dospělého člověka je obsaženo více než 70 mmol (4,0 - 4,5 g) železa (♀ < ♂) $\approx 1\text{g/1l}$ krve
 - sodík a draslík cca 80 – 100 g
- ve stravě průměrně 10–50 mg železa za den, ale **vstřebává se pouze 10–15 %**
- **ve sloučeninách hemu (maso) se absorbuje lépe**, nehemové Fe v rostlinné stravě nerozpustné sloučeniny - mnohem hůře
- askorbová kyselina absorpci železa zlepšuje
- železo je nezbytné pro správnou funkci buněk
- jako součást hemu se účastní transportu kyslíku
- jako součást cytochromů podmiňuje přenos elektronů v dýchacím řetězci
- nežádoucím účinkem železa se 4 a 6 volnými H^+ je účast v radikálových reakcích, při nichž vznikají reaktivní formy kyslíku - poškození buněčné membrány, proteinů a DNA



Neužitkované železo spolu s nevstřebaným železem z odumřelých slizničních buněk odchází stolicí – 80-90%.

Železo se absorbuje jako Fe^{2+} aktivním transportem v duodenu a v horní části jejunu:

- na porfyrin vázané Fe ve formě stabilního lipofilního komplexu
 - Fe^{2+} – cheláty rozpustné ve vodě
 - jen nepatrná část se vstřebává v ionizované formě
-
- **po vychytání střevní mukózou se část železa inkorporuje do zásobní formy – feritinu** v intestinálních buňkách
 - **část absorbovaného železa přestupuje do plazmy**, kde je transportováno ve vazbě na **transferin**
 - důležitou roli při přenosu železa přes bazolaterální membránu enterocytů má protein **ferroportin** (také v membráně makrofágů a hepatocytů). Je to **hlavní místo regulace homeostázy** železa v organismu.
 - klíčovým faktorem regulace je protein **hepcidin**, který je syntetizován v játrech. Vazbou na ferroportin inhibuje transport železa z buněk a tím přispívá k jeho ukládání. Hladina hepcidinu se zvyšuje při zánětu, je částečně zodpovědný i za anémii chronických chorob.
 - plazmatické železo je zachycováno buňkami cílových tkání prostřednictvím **receptoru pro transferin** a buď je zabudováno do hemu nebo uloženo do zásoby ve formě feritinu
 - využití specifické transportní bílkoviny transferinu a zásobního proteinu feritinu pro uskladnění železa představuje ochranné mechanismy, které mají zamezit toxickému působení oxidoredukčně aktivního železa.

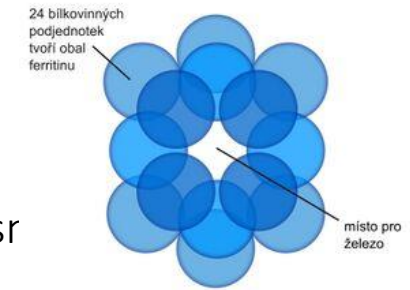
Laboratorní vyšetření metabolismu železa:

- železo v séru (7 – 29 $\mu\text{mol/l}$)
- sérový transferin a vazebná kapacita pro železo (2,0 – 3,6 g/l resp. 50 – 70 $\mu\text{mol/l}$)
- sérový feritin (muži 30–300 $\mu\text{g/l}$, ženy 20–120 $\mu\text{g/l}$)
- transferinový receptor (dospělí 1,7 - 4,1 mg/l)
- ferroportin
- hepcidin

- koncentrace sérového železa podléhá cirkadiánnímu rytmu
- nepřesný ukazatel tkáňových zásob železa - **vždy posuzovat v kombinaci se sérovým transferinem a vazebnou kapacitou pro železo**
- ↓ ↓ Fe = nedostatek železa (krevní ztráty, nedostatečný příjem, malabsorpce)
 - nespecifické, může být u akutní infekce nebo chronických zánětlivých onemocnění (přesun železa do tkání)
- ↑ ↑ Fe = hemochromatóza (předávkování, intoxikace, zvýšený rozpad ERY, jaterní onemocnění)

Feritin a hemosiderin

- **feritin nejdůležitější zásobní protein pro železo**
- molekula feritinu váže velké množství Fe^{3+} v rozpustné a netoxické formě pro organismus
- feritin je tvořen vnějším proteinovým obalem z 24 podjednotek
- **fyziologicky je jeho kapacita využita asi z 20 %**
- ukládá se do buněk jater, sleziny a střevní sliznice
- **v séru se feritin nachází ve velmi nízké koncentraci a je měřítkem zásob železa v organismu**
- $\downarrow\downarrow$ = vyčerpání celkové tělesné rezervy železa = časná detekce anémie z nedostatku železa
- $\uparrow\uparrow$ = vysoké tkáňové zásoby železa
 - onemocnění jater
 - některé maligní nádory (nádorový marker ca ledvinných buněk a skvamocelulárního ca kůže hlavy a krku)
 - zánětlivá onemocnění (protein akutní fáze)



feritin v séru (S-feritin) muži 30–300 $\mu\text{g/l}$, ženy 20–120 $\mu\text{g/l}$

- **hemosiderin je dalším zásobním proteinem pro železo**
- obsahuje větší množství železa než feritin, **špatně rozpustný = obtížně využitelný**
- tvoří se když množství železa v organismu převyší skladovací kapacitu feritinu.

Sérový transferin a vazebná kapacita pro železo

- specifický protein transferin syntetizován v játrech
- rychlost jeho tvorby je nepřímo úměrná zásobám železa v organismu
 - zvyšuje se při nedostatku železa a při nadbytku klesá
- ochotně tvoří netoxické komplexy se železem a **přenáší Fe sliznicí tenkého střeva do kostní dřeně a zásobních forem (ferritin nebo hemosiderin)**
- každá molekula transferinu váže **dva atomy Fe³⁺ (1 g transferinu váže 25,2 μmol železa)**
- celková vazebná kapacita pro železo (TIBC – total iron binding capacity) je množství železa, které je transferin schopen vázat v případě, že všechna vazebná místa jsou obsazena
- obvykle je železem nasycena **pouze 1/3 transferinu** – vázaná kapacita. Volný transferin bez navázaného železa představuje volnou vazebnou kapacitu (2/3 transferinu), která je k dispozici pro transport železa při zvýšených požadavcích
- celková vazebná kapacita (μmol/l) = transferin (g/l) · 25,2
- transferin v séru (S-transferin) je 2,0–3,6 g/l a celková vazebná kapacita je 50–70 μmol/l
- saturace transferinu železem TSAT → citlivý parametr pro odhalení latentního nedostatku železa

fyziologické hodnoty: 25–50 %

snížení saturace při nedostatku železa: < 15 %

zvýšení saturace při nadbytku železa: > 50 %

$$\text{Saturace transferinu}[\%] = \frac{\text{S-železo}[\mu\text{mol/l}]}{\text{S-transferin} [\text{g/l}] \times 25,2} \times 100$$

Transferinový receptor

- železo transportované krví transferinem je zachycováno buňkami prostřednictvím specifického transferinového receptoru (TfR) – transmembránový protein
- prenatálně a krátce postnatálně přítomen na povrchu všech buněk těla
- nejvíce je však exprimován na povrchu prekursorů buněk červené řady v kostní dřeni
- snížení zásob železa = ↑↑ počtu transferinových receptorů
- ↑↑ sTfR = spolehlivý ukazatel nedostatku železa pro krvetvorbu
- ↓↓ sTfR = anemie z nedostatku železa nebo u hemolytických anemií
- Dif Dg - hladina sTfR u anemických pacientů, u nichž je zvýšen feritin z důvodů akutní infekce
- stanovení hladiny sTfR markerem erytropoezy u pacientů s transplantovanou kostní dření

TfR pro dospělé (nad 18 let) je 1,7-4,1 mg/l

Ferroportin

- transmembránový protein, který čerpá železo z buněk
- přítomen na povrchu buněk
 - enterocytů duodena a proximální části jejunu
 - makrofágů
 - hepatocytů

Aktuální výzkumy ukazují, že ferroportin je inhibován hepcidinem a je hlavním regulátorem metabolismu železa v lidském těle.

Hepcidin

- peptidový hormon syntetizovaný v játrech
- hlavní regulátor metabolismu železa v těle člověka a ostatních savců (objeven v roce 2000)
- tvořen 25 aminokyselinami
- řídí absorpci železa a jeho distribuce do tkání
- řídí pohyb železa i v rámci jednotlivých tkání
- nedostatek = přetížení železem (hemochromatóza)
- přebytek = anémie, chronické choroby ledvin

Nedostatek železa → sideropenická anemie (hypochromní, mikrocytární) = nejčastější hematologické onemocnění

- nedostatečným vstřebáváním ze střeva
- chronická ztráta krve
- akutní ztráta krve

- anémie je zpravidla pozdní příznak postupně se vyvíjející sideropenie

- v krevním obraze se projeví až po téměř úplném vymizení železa

- nutné odhalit nedostatek železa v časném stádiu, které ještě není doprovázeno anémií

- **prelatentní nedostatek** = postupný pokles zásob, ještě bez vlivu na dodávku železa do erytroblastů (ferritin < 12 µg/l = cca 50%)
- **latentní nedostatek** = zásoby v podstatě vyčerpány
 - ↓↓ ferritin
 - ↓ sFe
 - ↓ erytroblastů
 - ↑ vazebná kapacita pro železo
 - ↓↓ saturace transferinu železem pod 15 %
 - nerozvíjí se však ještě anémie
- **manifestní nedostatek** = rozvoj anémie
 - ↓↓ hemoglobinu
 - ↓↓ sFe a ferritinu a ↑↑ transferinu – **při nedostatku železa**
 - **u hemolytických anémií nebo při nadbytku železa** je naopak ↑↑ sFe a ↓↓ celková vazebná kapacita pro železo

	Anémie chronických chorob	Anémie z nedostatku železa	Myelodysplastický syndrom
Sérové Fe	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑
Transferin/TIBC	↓	↑ ↑ ↑	↓ ↓ ↓
Ferritin	↑	↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑

Nadbytek železa

Organismus není vybaven exkreční cestou pro železo, a proto se může hromadit ve tkáních.

Přetížení železem se rozvíjí většinou velmi pomalu, rozlišujeme 3 stádia:

- **prelatentní** = zvýšení Fe v orgánech bez překročení jejich zásobní kapacity
- **latentní** = překročení zásobní kapacity bez poškození funkce orgánů
- **manifestní** = poškození orgánů

Prelatentní nadbytek

↑↑ zásob železa = ↑↑ feritinu

≈ s Fe

≈ saturace transferinu železem

Latentní nadbytek

↑↑ zásob železa - feritin > 300 µg/l

↑↑ s Fe

↑↑ saturace transferinu > 55 %

Manifestní nadbytek

↑↑↑ zásob železa – feritin > 2000 µg/l

↑↑↑ s Fe

↑↑↑ saturace transferinu (i > 90 % !!!)

Hemochromatóza = hromadění železa ve tkáních

- **primární hemochromatóza** = dědičné onemocnění, **zvýšená resorpce železa ze střeva**. Přebytké železo se ukládá v parenchymatózních orgánech jako jsou játra, srdce, pankreas, nadledviny. V postižených orgánech působí toxicky a narušuje jejich funkci tím, že může katalyzovat chronické reakce vedoucí k tvorbě volných radikálů. Hlavními klinickými projevy jsou **hyperpigmentace kůže, hepatosplenomegalie a diabetes mellitus**
- **sekundární hemochromatóza** = získaný stav, **zvýšené uvolňování železa z ERY** - opakované TRF, nadbytečný příjem Fe nebo hemolytické anémie

Otrava železem

- náhodné požití většího množství přípravků (tablety podobné lentilkám)
- smrtelná dávka pro dítě je 600 mg
- pro dospělého je příjem železa 40 mg/kg toxikologicky závažný, příjem 60 mg/kg je smrtelný
- Příznaky
 - nevolnost
 - zvracení (i zvracení krve)
 - bolesti břicha
 - průjem (někdy krvavý)

Velké ztráty tekutin jsou příčinou šoku, selhání ledvin a smrti.

Pokud nemocný přežije tuto fázi otravy, může po 12 hodinách upadnout do bezvědomí, křečí a jaterního selhání.

Přežije-li i tuto druhou fázi, otrava může zanechat trvalé následky (poškození střeva).

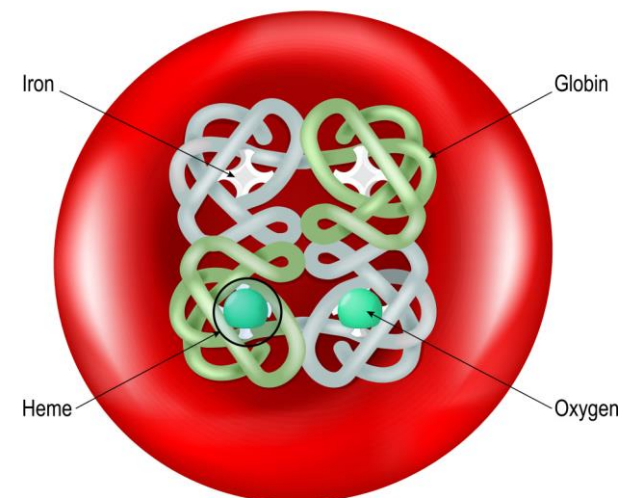
Distribuce železa v organismu

Forma	Funkce	Protein	Množství v g
Aktivní železo	transport kyslíku	hemoglobin	2,5–3,0
		myoglobin	0,3
	přenos elektronů	cytochromy, cytochromoxidáza	0,2
	rozklad peroxidu vodíku	kataláza, peroxidáza	
Zásobní železo		feritin, hemosiderin	0,8–1,0
Transportní železo		transferin	0,003

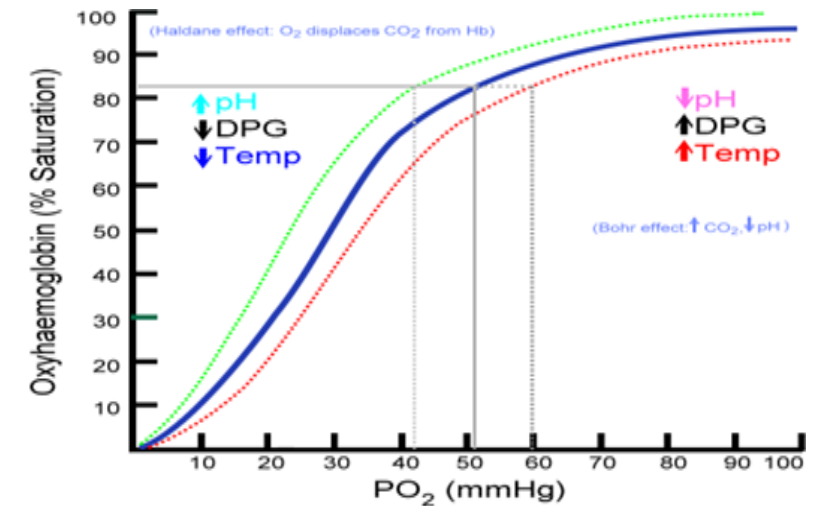
Hemoglobin – 2,5 – 3 g železa

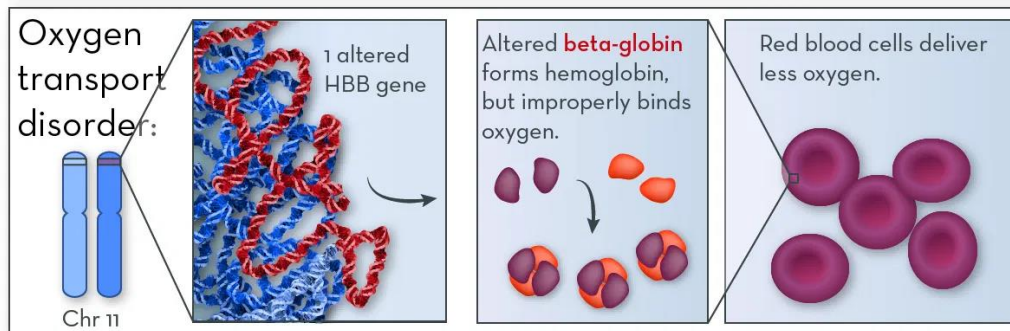
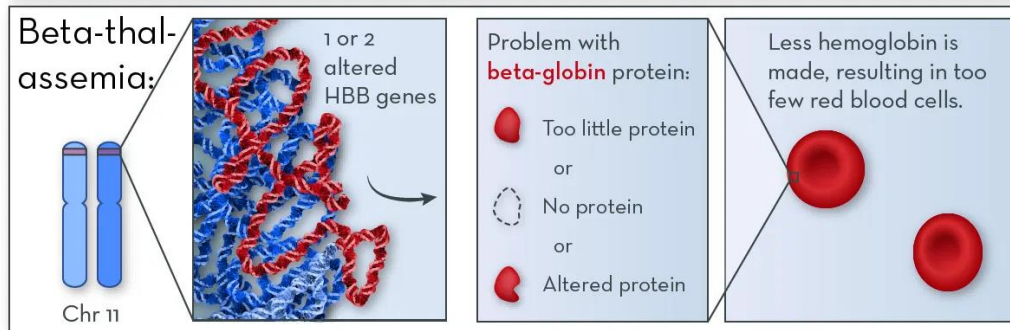
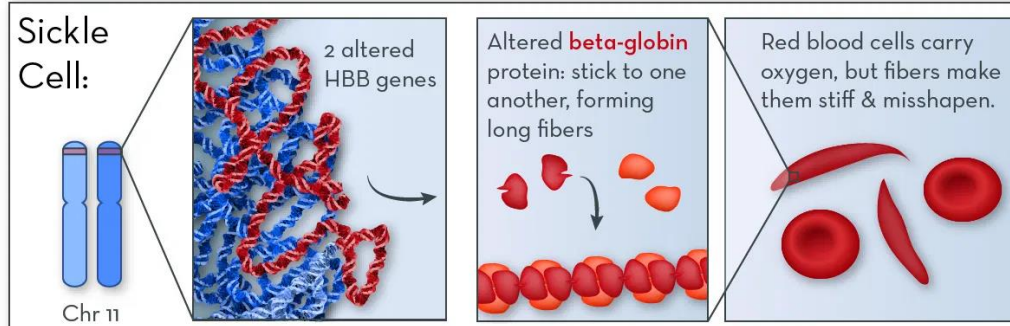
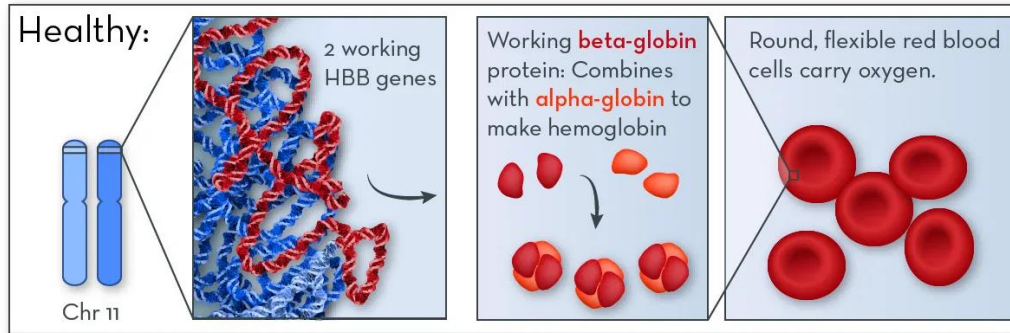
- metaloprotein = přenos O_2 z plic do tkání a odvádění CO_2
- kostní dřeň + játra
- hemoglobin = bílkovinná (globin - ribosomy) a nebílkovinná obsahující Fe^{2+} (hem - mitochondrie)
- HbA – dospělí, dva alfa a dva beta řetězce
- HbF - fetální, vyšší afinita a lépe uvolňuje O_2
- 35% obsahu ERY
- P_{aO_2} v alveolech = 13–15 kPa a P_{vO_2} a tkáních je > 5 kPa (hypoxie pod 3,5 kPa)

THE STRUCTURE OF HEMOGLOBIN



- Bohrův efekt snažší uvolňování kyslíku ve tkáních
 - (snížení pH o 0,2 zvýší dodávku kyslíku do tkání jako $\uparrow$ CO o 30%)
- 2,3-difosfoglycerát
 - za 7 dní pokles o 60% vázán mnohem
- karboxyhemoglobin, COHb, CO je pevněji (asi 200 $\times$) než kyslík
- nitrosloučeniny (ředidla, dusičnany) způsobují oxidaci Fe^{2+} na Fe^{3+} za vzniku modrého methemoglobinu - nemůže přenášet kyslík, nejvíce náchylní kojenci
- k poklesu pO_2 pod kritickou hodnotu 3,5 kPa dochází normálním dýcháním asi ve 4000 m n. m.
- glykovaný hemoglobin vzniká neenzymovou glykací bílkovinné části hemoglobinu, glukóza se pevně navazuje na hemoglobin červených krvinek a po celou dobu jejich života
- porfyrie - úplný výpadek syntézy hemu je neslučitelný se životem
- talasemie je způsobena nedostatečnou nebo chybějící tvorbou jedné z podjednotek hemoglobinu
- dědičné poruchy - známo asi 300 geneticky podmíněných variant hemoglobinu (srpkovitá anemie)

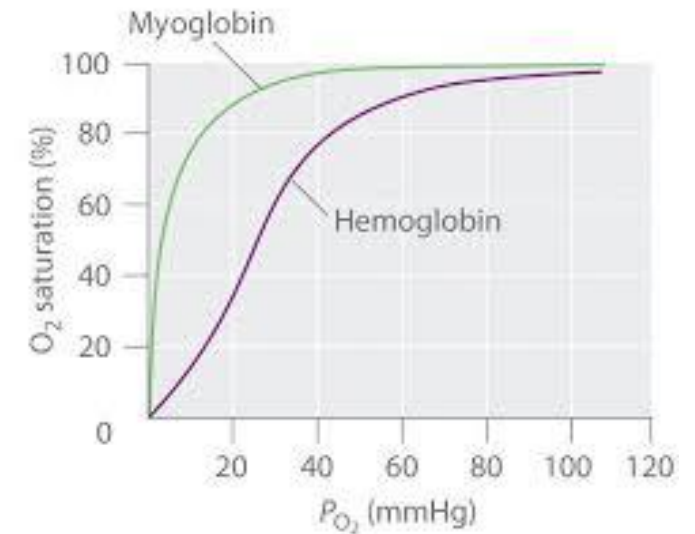
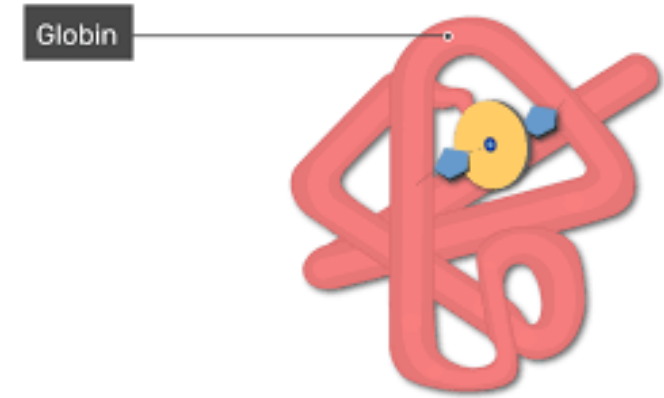




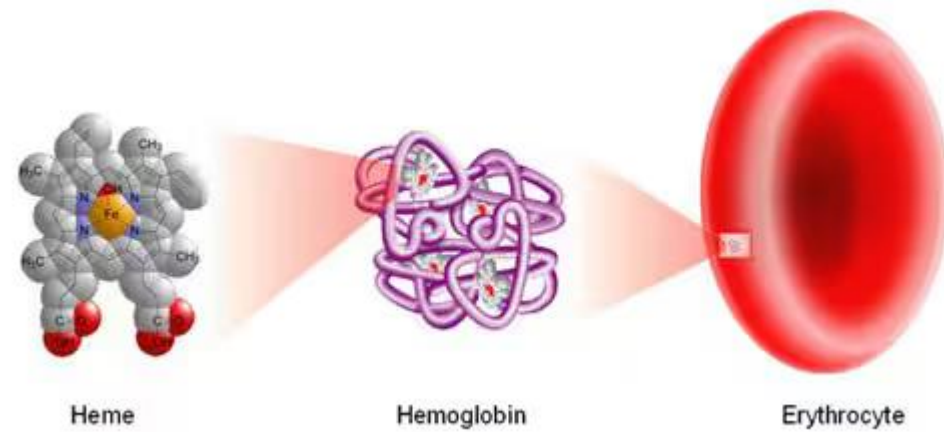
└── DNA ─┘ └── PROTEIN ─┘ └── CELL/TISSUE ─┘

Myoglobin – 0,3 g železa

- obsahuje jednu jednotku globin + hem = 1 molekula O₂
- přítomen ve svalech (oba typy) a kardiomyocytech
- zásobárna kyslíku ve svalech
- pomáhá detoxikovat volné O₂ radikály a molekuly NO
- zvýšená hladina = poškození svalů, infarkt myokardu (↓ kardiospecifita)
 - renální selhání = rhabdomyolýza + přímý toxický efekt na tubulární epitel
 - intenzivní cvičení !!!
 - epilepsie, astma záchvat
- dává barvu hovězímu masu
- hladina 25–72 µg/l



Anemický syndrom



- bledá kůže a sliznice
- únava, pokles fyzické výkonnosti
- dušnost při námaze, která dříve byla zvládána
- častá tachykardie nevysvětlitelná jinak
- příznaky ischemie myokardu až krajně srdeční selhávání

Anestezie a intenzivní medicína

- tkáňová hypoxie
 - tkáňová ischemie
 - hypofunkce orgánů
 - multiorgánová dysfunkce
 - akutní koronární syndrom
 - špatné hojení ran
 - pomalá rehabilitace
 - ↑ morbidita + mortalita
-
- Transfuzní práh – hemoglobin 70 – 90g/l



Anestezie a intenzivní medicína

- tkáňová hypoxie
 - tkáňová ischemie
 - hypofunkce orgánů
 - multiorgánová dysfunkce
 - akutní koronární syndrom
 - špatné hojení ran
 - pomalá rehabilitace
 - ↑ morbidita + mortalita
-
- Transfuzní práh – hemoglobin 70 – 90g/l



Klinický doporučený postup NICE [CG76] „Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence“

Intravenózní a perorální podání železa – doporučení

3.11 Navrhujte perorální podání železa před a po operaci pacientům s anémií z nedostatku železa.

3.12 Zvažte intravenózní podání železa před nebo po operaci u pacientů, kteří:

- mají anémii z nedostatku železa a netolerují nebo nemohou absorbovat perorální železo nebo nejsou schopni dodržovat perorální léčbu železem
- je u nich diagnostikován funkční nedostatek železa
- je u nich diagnostikována anémie z nedostatku železa a předpokládá se, že interval mezi diagnózou anémie a operací je příliš krátký na to, aby bylo perorální podávání železa účinné.

Klinický doporučený postup NICE [CG76] „Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence“

Cílíme na reverzibilní příčiny anémie, které lze korigovat v řádu týdnů (sideropenie, deficit B12 nebo kyseliny listové).

U nutričních deficitů je třeba za týden zkontrolovat počet retikulocytů a KO k posouzení odpovědi, poté KO opakovat každý měsíc až do dosažení odpovídající hladiny hemoglobinu a hematokritu.

U nejasných příčin vždy vyloučit malignitu / krvácení.

Anémie z nedostatku železa (sideropenická anémie)

Laboratorní charakteristika: ↓ nízké sérové Fe, ↓ feritin, ↑ TSAT,

Perorálně:

- síran železnatý 325 mg p.o. 2–3× denně minimálně 4 týdny



Intravenózně (při intoleranci perorálních forem nebo nedostatečné odpovědi na perorální léčbu):

- železnatý glukonát (preparát Ferlecit) 62,5 mg/1x denně
- karboxymaltóza železa (preparát Ferinject) 15-20 mg/kg respektive 1000 mg/1x týdně

Deficit vitaminu B12 nebo kyseliny listové

Laboratorní charakteristika: makrocytární anémie, deficit vitaminu

Perorálně:

- kyselina listová 5 mg / den po dobu alespoň 4 týdnů

Intramuskulárně:

- vitamín B12 1 mg / týden po dobu minimálně 4 týdnů

(perorální suplementace s ohledem na špatné vstřebávání není doporučena)

Rekombinantní lidský erythropoetin

Epoetin alfa (EPO) schválen FDA pro snížení potřeby krevních transfuzí u pacientů podstupujících plánované, nekardiální a nevaskulární operace.

- 300 IU/kg/den 10 dní před operací, v den operace a 4 dny po operaci
- nebo 600 IU/kg/týdně 21, 14 a 7 dní před operací a v den operace
- nutná je současná suplementace železa p.o. nebo i.v. (jako u sideropenické a.)
- počet retikulocytů se zvýší během několika prvních dnů
- zvýšení hladiny hemoglobinu lze očekávat o 10–20 g/l před operací
- rizika – IM, CMP, hluboká žilní trombóza (doporučena současná tromboprofylaxe)
- KI - hemoblastózy



