

Wcześnieśnik u lekarza rodzinnego-

Niedokrwistość a żelazo

Lek. Patrycja D. Tesmer

Klinika Zakażeń Noworodka UM w Poznaniu

Grupy ryzyka niedokrwistości

- Noworodki urodzone przedwcześnie
- Noworodki z małą masą urodzeniową
- Noworodki z ciąż mnogich
- Dzieci ze zmniejszonym stężeniem hemoglobiny w okresie noworodkowym
- Dzieci narażonych na straty krwi w okresie okołoporodowym
- Dzieci matek z niedokrwistością w czasie ciąży

Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce, zalecenia PTN ,
Wydanie II(2017)

Najczęstsze objawy

- Tachykardia
- Tachypnoe
- Senność, apatia
- Zła tolerancja karmienia
- Niedostateczny przyrost masy ciała
- Bładość
- Wzrost stężenia mleczanów we krwi
- Wzrost zapotrzebowania na tlen
- Napady bezdechu i bradykardii

Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce, zalecenia PTN
Wydanie II(2017)

Profilaktyka niedokrwistości

- Opóźnienie zaciśnięcia pępowiny (45-60 sek.)
- Ograniczenie jatrogennej utraty krwi
- Ograniczenie rutynowych badań laboratoryjnych
- Stosowanie mikrometod
- Właściwe zabezpieczenie kaloryczne i witaminowe

Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce, zalecenia PTN
Wydanie II(2017)

Diagnostyka niedokrwistości z niedoboru żelaza po wypisie ze szpitala

- Oznaczenie Hgb/Hct dla
- noworodków **donoszonych**
 - ok. **9-12** miesiąca, później **15-18** miesiąc
- dla **wcześnieśników**
 - **4** miesiąc

c.d.

- **Hgb** < normy właściwej dla wieku
- **Ferrytyna** < 10-12 ug/L
- wysycenie transferyny (**Tfs**) <10-17%

wskazuje na **anemię z niedoboru żelaza** u wcześniaków podczas pierwszych 2-6 m-cy

Zmiany poziomu Hb w 1 roku życia (g/dl)

Tydzień	Donoszone	Wcześniaki 1200-2500g	Wcześniaki <1200g
0	18.8	16.4	16.0
1	17.0	16.0	14.8
3	15.9	13.5	13.4
6	12.7	10.7	9.7
10	11.4	9.8	8.5
20	12.0	10.4	9.0
50	12.0	11.5	11.0
Najniższy poziom Hb	10.3(9.5-11)	9.0(8-10.0)	7.1(6.5-9.0)
Czas wystąpienia	6-12tydz.	5-10tydz.	4-8tydz.

- W przyszłości określenie **ZnPP/Hstosunku** (protoporfiryna cynkowa/ hem) przy wypisie może być użyteczne dla potwierdzenia niedostatecznej erythropoezy
- ZnPP/H – łatwy, precyzyjny, czuły test laboratoryjny jako wczesny marker niedoboru żelaza, zanim pojawią się objawy niedokrwistości

- Hematofluorometr
- 1 kropla krwi, po 1 minucie wynik
- Koszt 5\$

Podsumowanie markerów żelaza

Table 1. Summary of iron indicators. Iron indicators are ranked from easiest and most economical to measure, to most expensive and most invasive.

Biomarker	Advantages	Limitations	Normal Range/Cut-offs
Hemoglobin (Hb)	- Easy, economical to measure (can be assessed with handheld device) - Good screening tool for severe iron deficiency	- Neither sensitive nor specific for iron status - Better measure of function rather than status	- Pregnant women: anemia <11.0 g/dL (1T, 3T) or <10.5 g/dL (2T)* - Newborns: anemia <13.0 g/dL (venous), <14.5 g/dL (capillary) - Infants 6-24 months: anemia <11.0 g/dL - Pregnant women: anemia <33% - Infants 6-24 months: anemia <32%
Hematocrit (Hct)	Relatively easy to measure	- Provides no additional information above Hb - Late finding, not representative of iron status	- Infants 6-24 months: anemia <11.0 g/dL - Pregnant women: anemia <33% - Infants 6-24 months: anemia <32%
Red blood cell indices (mean cell volume (MCV), red cell distribution width (RDW))	- Low MCV and increased RDW characteristic of iron deficient erythropoiesis - Useful clinically	Late finding, not representative of iron status	- MCV - Pregnant and lactating women: <82 fL (Femtoliters) - Infant reference ranges (age-dependent): - Neonates: 100-112 fL <2 months: 85-98 fL 2-12 months: 73-84 fL 12-24 months: 72-85 fL - RDW - Abnormal: <11.5%; >14.5% - Adults: <40-50 µg/dL - Infants <24 months: <50-60 µg/dL
Serum or plasma iron	Measure of circulating iron	- Easily contaminated by iron from other sources - Variation by time of day, post-prandial state - Does not detect iron in RBCs	- Pregnant women: <12.0 µg/L (1T) - Reference range (women): 0-230 µg/L (time-state dependent) - Newborns: <34.0 µg/L (cord blood) - Infants 6-24 months: <12.0 µg/L - Pregnant women: <16% - Infants <24 months: <10%
Serum ferritin (SF)	- Sensitive indicator of iron deficiency - Proportional to liver stores of iron - Responds well to iron interventions	Increases with the acute phase response (not specific in the presence of inflammation)	- Pregnant women: <12.0 µg/L (1T) - Reference range (women): 0-230 µg/L (time-state dependent) - Newborns: <34.0 µg/L (cord blood) - Infants 6-24 months: <12.0 µg/L - Pregnant women: <16% - Infants <24 months: <10%
Transferrin saturation (TS)	Marker of circulating iron	Levels are depressed by inflammation	- Pregnant women: <12.0 µg/L (1T) - Reference range (women): 0-230 µg/L (time-state dependent) - Newborns: <34.0 µg/L (cord blood) - Infants 6-24 months: <12.0 µg/L - Pregnant women: <16% - Infants <24 months: <10%

Podsumowanie markerów żelaza

Table 1. Cont.

Transferrin receptor (TfR)	- Less sensitive to inflammation than SF - Useful in populations with high levels of background infection	- Not very sensitive; levels change only late in ID - Not as specific as other measures; other conditions may cause restriction of iron to RBCs	- Pregnant women: >8.5 mg/L or >4.4 mg/L - Infants <24 months: >20 mg/L
TfR:SF ratio	- Proportional to stored iron or iron deficit - Sensitive indicator of response to iron supplementation	- Vulnerable to effects of inflammation on SF - Not validated in children or infants - Assay dependent (based on Ramco assay for TfR)	- Pregnant women: >500 consistent with iron deficiency or depleted iron stores - Can be used to calculate body iron stores: -log (TfR:ferritin ratio) -2.8229) 0.1207 - Negative values defined as tissue iron deficit - Adults: >400 µg/dL
Total iron binding capacity (TIBC)	- More stable than other measures - Measures iron-binding sites on transferrin	- Changes only with depletion of iron stores - Not typically used in newborns	
Zinc protoporphyrin (ZPP)	- Sensitive indicator of severe iron deficiency, but not of moderate iron deficiency - Can be measured with very little blood volume	- Not specific as levels can be increased due to lead poisoning, inflammation, and other situations - Cut-off levels not well established for infant populations	- Pregnant women: >70 µg/dL RBCs (1T) - Infants <24 months: >70-80 µg/dL RBCs
Hepcidin (Hep)	- Reflects iron homeostasis - May be measured in blood or in urine	- Also increases in conditions of inflammation - Normative levels not well defined	- Pregnant and lactating women: Mean levels immediately prior and following delivery have ranged 2.5-17.5 µg/dL - Newborns: Mean levels in cord blood have ranged 48.5-69.3 µg/dL
Reticulocyte hemoglobin (CHr)	- Measure of iron availability to cells - Not affected by inflammation	Assay not yet widely available	- Adults: reference range 28-35 pg/L - Infants <24 months: reference range 23-35 pg/L
Stainable bone marrow	Gold standard for diagnosis of iron deficiency	- Invasive - Subject to observer error	Units: Observer assesses stained iron content according to a semi-quantitative scale

* 1T: first trimester; 2T: second trimester; 3T: third trimester. References: [5,11,23,27,28,79-88]

Niedobór Fe i jego konsekwencje (u VLBW < 1500g)

- Słabe przyrosty masy ciała
- Nietolerancje pokarmowe
- Dysfunkcje tarczycy
- Obniżona odporność
- Niestabilność temperatury
- Anemia jest późnym objawem
- Najpoważniejsze konsekwencje niedoboru Fe to jego **wpływ na rozwijający się mózg**

•Substancje odżywcze dla mózgu: żelazo

Funkcja żelaza

- Jest elementem grupy hemowej erytrocytów
- Jest również składnikiem ważnych enzymów mózgowych powiązanych z syntezą neuroprzekaźników, receptorów nerwowych, kwasów tłuszczowych itp.
- Ponadto może wpływać na rozwój dendrytów neuronów w hipokampie

Umiejętności motoryczne

Niedobór żelaza może mieć niekorzystny wpływ na **rozwój motoryczny niemowląt**

Inteligencja (IQ)

Anemia u niemowląt (niedobór żelaza) jest kojarzona z **obniżeniem zdolności poznawczych**

Wzbogacanie diety w żelazo wydaje się być jednak bardziej korzystne, gdy stosowane na bardziej zaawansowanych etapach rozwoju poznawczego

•Deficyt Fe: badania kliniczne

Zaburzenia rozwoju:

Słabsza pamięć poznawcza u niemowląt
(Siddappa et al, 2004)

Słabsze osiągnięcia poznawcze (wczesno-szkolne)
(Tamura et al, J. Pediatr; 2002)

Oslabienie pamięci świeżej 3.5 roku po deficycie Fe
(Riggins et al, Dev Neuropsych, 2009)

Armony-Sivan R, Eidelman AI, Lanir A, Sredni D, Yehuda S. Iron status and neurobehavioral development of premature infants. J Perinatol Dec;2004

- U wcześniaków, u których $Hgb \leq 10g/dl$, z niskimi magazynami Fe (serum ferritin $\leq 76\mu g/L$) wzrosła liczba **nieprawidłowych odruchów neurologicznych** w wieku 37 tygodni skorygowanych

Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, Sander S, Kron M, Franz AR. Randomized 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 Sep;2007

Więcej łagodnych nieprawidłowości w ukł. nerwowym

- "broad gait"
- dysdiadochokinesis
- dysmetria w 5 roku życia

u wcześniaków, u których rozpoczęto suplementację od 2 m-ca życia, w porównaniu do tych którym suplementację rozpoczęto w 2 tygodniu życia

Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. Neonatology 2007;

Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. J Pediatr Feb;2002

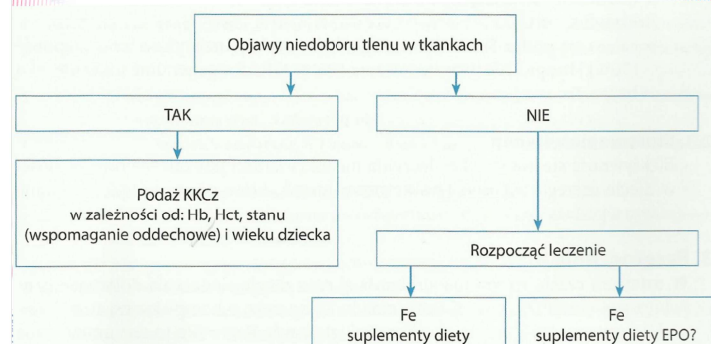
Deficyty **poznawcze** częściej w noworodków donoszonych

Deficyty **ruchowe** częściej u wcześniaków

•Co może wpłynąć na pogorszenie mózgowej gospodarki żelazem?

- Niedokrwistość u matki
 - Płód, którego matka ma $Hb < 8.5$
 - Występowanie (>30%) w krajach rozwiniętych (WHO raport)
- IUGR
 - Najczęściej w przypadku nadciśnienia u matki (Georgieff i wsp, 1995)
- Cukrzyca w ciąży
 - Przed i w trakcie (Georgieff i wsp, 1990)
- Palenie w ciąży
- Wcześniactwo
 - [Zaburzone wchłanianie + flebotomia]- [transfuzje + podaż]

Postępowanie lecznicze



Rycina 1. Schemat postępowania leczniczego u noworodka z niskim hematokrytem

Profilaktyka

Dawka profilaktyczna zalecana do **bezwzględnej** stosowania w grupach ryzyka **od 7 doby życia do 12 miesiąca życia**

- **1-2 mg Fe/kg/dobę** (zalecenia polskie i amerykańskie)
- **1-2 mg Fe/kg/dobę** niemowlęta o masie urodzeniowej 2000-2500g oraz
- **2-3 mg Fe/kg/dobę** niemowlęta o masie urodzeniowej <2000g (ESPGHAN)

Leczenie

W przebiegu leczenia niedokrwistości z niedoboru żelaza
Hct < 32% z Hb < 11g/dl zaleca stosować się dawkę,

- **4-6mg Fe/kg/dobę** (w 2-3 dawkach)
- **6-8mg Fe/kg/dobę** u pacjentów leczonych preparatami erytropoetyny

Dawkowanie

Podaż żelaza powinna być realizowana dawkach przeliczonych **na masę ciała pacjenta**, ponieważ nadpodaż żelaza jest równie niebezpieczna jak jego niedobór.

mg Fe/kg/dobę

Aktualnie zaleca się podaż **żelaza elementarnego**

Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce, zalecenia PTN ,
Wydanie II(2017)

**Witaminy krwiotwórcze jako
wsparcie profilaktyki i leczenia niedoboru
żelaza**

Rola witamin

- Witamina **B6** – gwarantuje prawidłową syntezę hemoglobiny
- Witamina **B9(Kwas Foliowy)** – odpowiedzialna za regulację podziałów komórkowych
- Witamina **B12** – reguluje dojrzewanie czerwonych krwinek

Podaż Witamin

Podaż	Profilaktyczna	Lecznicza
Witamina B ₆	45-300µg/kg/m.c./dobę	25-200 mg/dobę
Witamina B ₉ (kwas foliowy)	35-100µg/kg/m.c./dobę	20µg-2,5mg/dobę
Witamina B ₁₂	0,1-0,77µg/kg/m.c./dobę	0,2-1µg/kg/m.c./dobę
Witamina C	11-46 mg/kg m.c./dobę	25-50mg/dobę

Żelazo elementarne

Informacje ogólne

- Żelazo metaliczne na 0 stopniu utlenienia (utlenianie do jonów Fe^{2+} zachodzi w żołądku pod wpływem działania kwasu solnego, wchłanianie w dwunastnicy przez transporter jonów dwuwartościowych, nie ma konieczności podaży witaminy C)
- Zawartość żelaza > **98%**
- Biodostępność $\approx$ **69%**
- Otrzymywane przez chemiczny rozkład pentakarbonylku żelaza

Certyfikat bezpieczeństwa GRAS (Generally Recognized As Safe)

- Nadawany przez Amerykański Departament Zdrowia
- Gwarantujący bezpieczeństwo substancji w oparciu o badania naukowe
- Dopuszczający substancję do użycia w celach leczniczych i żywieniowych
- Żelazo elementarne otrzymało status GRAS na podstawie raportu nr FDA 223-75-2004

Polskie ustawodawstwo

- Żelazo elementarne jest dopuszczone do stosowania na mocy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2013 r. (Poz. 138)

Efektywność stosowania żelaza elementarnego w leczeniu anemii u dzieci

Farias I wsp. 2009, Rev Bras Hematol Hemoter 31:125-131

- Badanie randomizowane
- Średni wiek dzieci – 20 miesięcy (najmłodsze – 6 miesięcy)
- Grupa CI – żelazo elementarne w dawce 5 mg/kg/dobę
- Grupa FS – siarczan żelaza w dawce 5 mg/kg/dobę
- Badano parametry krwi i wystąpienie skutków ubocznych

Wnioski

- Żelazo elementarne skutecznie leczy anemię u dzieci (poprawa wszystkich parametrów krwi)
- Żelazo elementarne efektywniej niż siarczan żelaza leczy anemię u dzieci – istotnie lepsze wyniki:
 - Hematokrytu
 - MCV (średnia objętość krwinki)
 - MCH (masa hemoglobiny w erytrocytach)
 - TIBC (całkowita zdolność wiązania żelaza)
 - Stężenie ferrytyny
- Żelazo elementarne efektywniej uzupełnia pulę zapasową żelaza (dwukrotnie wyższe stężenie ferrytyny)
- Żelazo elementarne nie wywołuje działań niepożądanych

Porównanie form żelaza pod względem zawartości żelaza, biodostępności i bezpieczeństwa.

Zawartość żelaza

- Zawartość czystego żelaza dla poszczególnych form i związków żelaza wynosi średnio
 - 36% w siarczanie żelaza
 - 30% w pirofosforanie żelaza
 - 20% w wodorotlenku żelaza
 - 98% w żelazie elementarnym

Na podstawie:
Wegmuller I wsp., J Nutr. 2004, 134:3301-3304
Hu B 16th International Congress of Nutrition 2005
Patil SS I wsp. UMPS 2012, 2: 16-22
Walczyk I wsp. Eur. J. Nutr. 2013

Biodostępność

- Biodostępność poszczególnych form i związków żelaza wynosi średnio:
 - 20% dla siarczanu żelaza
 - 32% dla pirofosforanu żelaza
 - 46% dla wodorotlenku żelaza
 - 69% dla żelaza elementarnego

Bezpieczeństwo

- **Dawka letalna** (LD_{50}) żelaza elementarnego jest **ponad stukrotnie wyższa** niż siarczanu żelaza.
- Nasilenie działań niepożądanych po podaniu **żelaza elementarnego w dawce 1800mg/dobę** są podobne jak po podaniu **siarczanu żelaza w dawce 180mg/dobę**
- Podanie żelaza elementarnego nie powoduje wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów.

Na podstawie:
Boyd EM I Shanas NM Canad Med Ass J 1967, 96:1141-1146
Gordeuk I wsp. Am J Clin Nutr 1987, 46:1029-1034
Patil SS I wsp. Al Ameen J Med. Sci 2013, 6: 29-33

Dziękuję za uwagę