

METABOLIZM ŻELAZA U NOWORODKÓW I NIEMOWŁĄT Z UWZGLĘDNIENIEM ROLI LAKTOFERYNY

IRON METABOLISM IN NEONATES AND INFANTS WITH REGARD TO THE ROLE OF LACTOFERRIN

Jolanta Artym¹, Michał Zimecki¹

STRESZCZENIE

Żelazo jest niezbędnym mikrośladnikiem pożywienia, szczególnie istotnym dla dzieci w pierwszych dwóch latach życia. Uczestniczy w licznych procesach metabolicznych, a jego niedobór trwale zaburza rozwój psychomotoryczny dziecka, natomiast nadmiar nasila stres oksydacyjny i zapalenie oraz sprzyja infekcjom bakteryjnym i wirusowym. Procesy wchłaniania i metabolizmu żelaza muszą więc być ściśle kontrolowane. Mechanizmy tej kontroli kształtują się dopiero w pierwszych miesiącach życia, toteż noworodki i najmłodsze niemowlęta są podatne zarówno na niedobór, jak i toksyczne działanie nadmiaru żelaza. Istotnym elementem regulującym homeostazę żelaza w tym okresie życia jest laktoferyna – wielofunkcyjne białko mleka o zdolności wiązania jonów żelaza.

SŁOWA KLUCZOWE: noworodek, niemowlę, żelazo, homeostaza, nadmiar, niedobór, laktoferyna, mleko matki

ABSTRACT

Iron belongs to indispensable nutritional microelements, in particular for children within first two years of life. It participates in numerous metabolic processes and its deficit durably interferes with psychomotor development of the child. Excess of iron, in turn, intensifies oxidative stress and inflammation and facilitates bacterial and viral infections. Thus, the processes of uptake and metabolism of iron have to be strictly controlled. These controlling mechanisms take shape not before first months of life, therefore newborns and youngest infants are susceptible both to deficit as well as toxic action of iron excess. A key element that regulates iron homeostasis in this life period is lactoferrin – a multifunctional milk protein able to bind iron ions.

KEY WORDS: neonate, infant, iron, homeostasis, excess, deficit, lactoferrin, breast milk

WPROWADZENIE

Szybko rosnący organizm noworodka i niemowlęcia musi być sprawnie zaopatrywany we wszystkie niezbędne składniki odżywcze, w tym makro- i mikroelementy. Spośród mikroelementów zasadnicze znaczenie dla prawidłowego rozwoju dziecka ma żelazo (łac. ferrum, Fe). Ze względu na obecność niesparowanych elektronów na zewnętrznych powłokach żelazo należy do metali przejściowych, może zatem być zarówno akceptorem, jak i donorem elektronów dla innych cząsteczek. Występuje w postaci zredukowanych jonów żelazawych Fe²⁺ (ang. ferrous ions), będących formą rozpuszczalną i bardziej reaktywną, oraz w postaci utlenionych jonów żelazowych Fe³⁺ (ang. ferric ions), które stanowią żelazo nierozpuszczalne, zewnątrzkomórkowe. Dzięki zdolności przyjmowania/oddawania elektronów żelazo uczestniczy we wszystkich istotnych procesach metabolicznych: oddychaniu komórkowym, tworzeniu i naprawie cząsteczek DNA, desaturacji kwasów tłuszczowych, tworzeniu i neutralizacji reaktywnych form tlenu (RFT), detoksykacji substancji obcych (ksenobiotyków),

syntezie i rozkładzie hormonów, neuroprzekazników, mieliny, kolagenu, a także w procesach odpornościowych i regulacji cyklu komórkowego. Żelazo jest też aktywnym składnikiem hemu w białkach oddechowych (to jest w hemoglobinie występującej w erytrocytach i mioglobinie w komórkach mięśniowych), których zadaniem jest transport tlenu w organizmie [1].

Wielorakość funkcji żelaza tłumaczy poważne skutki jego niedoboru. Niedostatek żelaza redukuje procesy erytropoezy i pogarsza zaopatrzenie komórek w tlen, co uniemożliwia oddychanie komórkowe i produkcję życiodajnej energii. Skutki są widoczne szczególnie w tkankach najbardziej aktywnych metabolicznie: wątrobie, mięśniach szkieletowych, sercu, głównie zaś w centralnym układzie nerwowym (CUN). Upośledzony rozwój CUN jest też wynikiem niedostatku syntezy neuroprzekazników i procesów melinizacji neuronów. Równie niebezpieczny jest nadmiar żelaza w organizmie (tzw. przeładowanie żelazem), wpływa on bowiem negatywnie na wzrost młodego organizmu, wchłanianie innych mikrośladników (miedzi i cynku), równowagę procesów oksydacyjno-redukcyjnych (sprzyja tworzeniu się toksycznych RFT), zaburza

¹ Zakład Terapii Doświadczalnej, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN

Adres do korespondencji: Jolanta Artym, Michał Zimecki, Zakład Terapii Doświadczalnej, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, ul. R. Weigla 12, 53-112 Wrocław, e-mail: jolanta.artym@hirszfild.pl, tel. 71 370 99 18

rozwój mikrobioty jelitowej, a także pobudza procesy zapalne oraz namnażanie się patogennych bakterii i wirusów [2, 3].

Zaburzenia psychofizyczne, które powstają we wczesnym okresie życia (podczas rozwoju płodowego i w pierwszym roku życia) na skutek niedoboru lub nadmiaru żelaza, często są poważne i niemożliwe do naprawy mimo późniejszego skorygowania ustrojowych zasobów żelaza. Powikłania te szczególnie są groźne u dzieci urodzonych przedwcześnie ze względu na znaczną niedojrzałość wielu tkanek i narządów (także tych, które regulują procesy metabolizmu żelaza) oraz konieczność stosowania inwazyjnych procedur leczniczych (oddech wspomagany/tlenoterapia, pobieranie krwi do badań, transfuzje krwi, stosowane leki) [4, 5].

Jednak zdrowe dzieci urodzone o czasie też wykazują fizjologiczną niedojrzałość procesów absorpcji żelaza z diety oraz jego dalszego ogólnoustrojowego metabolizmu, co prowadzi do rozwoju stanów niedoboru/nadmiaru żelaza. Takich zaburzeń nie obserwuje się u noworodków i najmłodszych niemowląt (do szóstego miesiąca życia) karmionych naturalnie, co sugeruje odpowiednią w tym okresie życia biodostępność żelaza z mleka matki oraz obecność w nim czynników, które ten proces regulują. Liczne wyniki badań laboratoryjnych i klinicznych wykazują, że takim czynnikiem jest laktoferyna (LF) – glikoproteina zaliczana do rodziny białek wiążących jony żelaza, czyli transferyn [5]. Obecnie na świecie jako suplement diety szeroko jest stosowana LF bydlęca izolowana z mleka. Jest to produkt bezpieczny, przebadany w tysiącach testów, także klinicznych. Liczne wyniki takich badań przeprowadzonych u noworodków i niemowląt sugerują, że LF dodana do mleka modyfikowanego może regulować homeostazę żelaza u dzieci w pierwszym roku życia, chroniąc je zarówno przed jego niedoborem, jak i groźnymi skutkami nadmiaru.

W artykule omówiono specyfikę metabolizmu żelaza u noworodków i niemowląt oraz udział laktoferyny w tych procesach. Uwzględniono wyniki badań klinicznych, w których oceniano wpływ laktoferyny dodanej do mleka modyfikowanego na status żelaza u osesków.

METABOLIZM ŻELAZA U NOWORODKÓW I NIEMOWLĄT

Względnie stałą ustrojową pulę żelaza regularnie uzupełnia dieta. W organizmie dorosłego człowieka występuje 3–5 g żelaza, z tego większość (69%) jest wbudowana do Hb i mioglobiny oraz magazynowana w postaci ferrytyny i hemosyderyny (30%). Dzienny pobór w jelicie cienkim to 1–2 mg, wyrównuje on straty powstałe wskutek złuszczenia się komórek naskórka, nabłonka jelita i dróg moczowo-płciowych oraz wydalania w pocie i podczas krwawień. Organizm gospodaruje żelazem bardzo oszczędnie, wykorzystuje wielokrotnie jego zasoby uwalniane ze starych, zużytych erytrocytów (tzw. recykling żelaza). Całkowita zawartość żelaza w organizmie

dojrzałego płodu i zdrowego, donoszonego noworodka wynosi około 75 mg/kg m.c. Są to duże zapasy, stale uzupełniane niewielką ilością żelaza z mleka (matczynego lub modyfikowanego), toteż całkowicie zaspokajają potrzeby rozwijającego się organizmu dziecka przez sześć pierwszych miesięcy jego życia pozaonowego; w tym okresie dziecko podwaja swoją masę urodzeniową, zanim zapasy żelaza się wyczerpią. W momencie porodu stężenie hemoglobiny (Hb) we krwi pępowinowej jest bardzo wysokie i waha się w zakresie 135–210 g/L, po czym stopniowo spada do 110–120 g/L w wieku 8–12 miesięcy. Jest to spadek fizjologiczny na skutek stałego zużywania Hb płodowej (HbF), zastępowanej sukcesywnie przez hemoglobinę typu dorosłego (HbA), tworzoną podczas erytropoezy endogennej [5].

U noworodka wielkość zapasów żelaza zależy od jego statusu w ustroju matki. Stan niedoboru żelaza (ang. iron deficiency – ID) u matki nie wpływa negatywnie na poziom żelaza u dziecka, natomiast anemia z niedoboru żelaza (ang. iron deficiency anemia – IDA) ma taki wpływ: noworodki matek z umiarkowaną/silną IDA mają małe zapasy ustrojowego żelaza, częściej rodzą się przedwcześnie, z małą masą urodzeniową, ponadto występuje u nich ryzyko rozwoju ID/IDA w pierwszym roku życia, zwłaszcza w jego drugiej połowie [3, 5, 6]. Prosty zabieg późniejszego odcięcia pępowiny powoduje, że noworodek otrzymuje znacznie większą objętość czerwonych krwinek, a zatem także większą ilość żelaza: odpępnienie wykonane z dwuminutowym zaledwie opóźnieniem zwiększa ustrojową zawartość żelaza o 33%, co jest widoczne jeszcze u dzieci sześciomiesięcznych [5]. Należy także zapobiegać i leczyć ID/IDA u kobiet planujących ciążę i ciężarnych. U nieciężarnych kobiet w wieku rozrodczym ID/IDA występują odpowiednio z częstością 11–16%/2–5%. Wskaźniki te rosną w kolejnych trymestrach ciąży do: 5%, 14% i 40% (ID) oraz 1%, 3% i 17% (IDA) [6]. Globalnie 43% dzieci w wieku 1–3 lat cierpi na ID (w centralnej i zachodniej Afryce 70%). Wcześniaki rodzą się z małą pulą ustrojowego żelaza, dlatego ID dotyka je częściej (25–85%) i pojawia się wcześniej niż u dzieci urodzonych w terminie [6, 7].

Wcześniaki i noworodki o małej masie urodzeniowej mają niedostateczne zapasy ustrojowego żelaza z kilku przyczyn: a) żelazo z matczynego krążenia przechodzi do płodu głównie w III trymestrze ciąży, b) proporcjonalnie intensywniejszy wzrost dziecka szybciej wyczerpuje zapasy, c) wpływ ma również utrata krwi na skutek krwotoków wewnętrznych i częstego pobierania do diagnostyki. Zatem dzieci zdrowe, urodzone o czasie, o prawidłowej wadze nie wymagają suplementacji żelaza do ukończenia szóstego miesiąca życia, natomiast taka suplementacja jest niezbędna u wcześniaków i dzieci z małą masą urodzeniową [5].

Źródłem żelaza dla najmłodszych dzieci jest mleko matki lub mleko modyfikowane, produkowane na bazie mleka krowiego i wzbogacone w żelazo. Ludzkie mleko zawiera niewielkie ilości niehemowego żelaza, zwykle 0,2–1,1 mg/L, zależnie od regionu geograficznego

(warunków życia) i okresu laktacji [8]. Status żelaza matki (niedobór, suplementacja) nie wpływa na jego zawartość w mleku [9]. Większość żelaza jest wiązana przez frakcję białkową (immunoglobuliny, kazeina, LF) i lipidową, mniejsza – przez niskomolekularne chelatory (peptydy, witaminy, cytryniany) [10, 11]. Przystawalność żelaza z ludzkiego mleka jest duża i wynosi około 50%. Zatem jedno-pięcioletnie niemowlę, które wypija 650–900 mL takiego mleka, przyjmuje w ciągu dnia średnio 0,4–0,6 mg żelaza, z tego połowa jest absorbowana w jelicie. Zawartość żelaza w mleku krowim jest równie niska (0,5–1 mg/L), natomiast w mleku modyfikowanym jest różna, zależna od ilości dodanego żelaza, zawsze jednak znacznie większa niż w mleku ludzkim, waha się w zależności od typu mleka i kraju w granicach 4–12 mg/L (w Europie zwykle 4–7 mg/L, w USA 8–12 mg/L). Przyjmuje się, że przystawalność żelaza z mleka krowiego i mleka modyfikowanego jest mała i wynosi około 10%. Zatem wspomniane niemowlę karmione sztucznie spożywa dziennie około 2,6–11 mg żelaza, z tego absorbuje 0,26–1,1 mg, zwykle znacznie więcej niż z mleka ludzkiego. Na podstawie licznych obserwacji i kilku badań klinicznych możemy dojść do wniosku, że karmienie dziecka piersią lub mlekiem zastępczym zawierającym 2–4 mg żelaza do końca szóstego miesiąca życia utrzymuje u niego odpowiedni status żelaza (mierzony jako poziom Hb i surowiczej ferrytyny), chroniąc przed rozwojem ID/IDA [3].

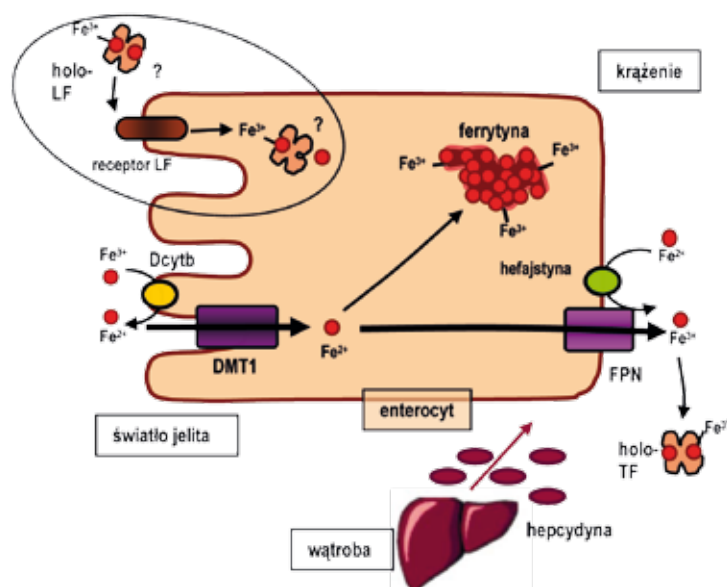
Większe stężenia żelaza w mleku zastępczym dla niemowląt ≤6 miesiąca życia wydają się więc zbędne, a nawet mogą być szkodliwe, co sugerują wyniki badań przedklinicznych i klinicznych. Wynika z nich, że noworodki i młodsze niemowlęta nie mają jeszcze rozwiniętych systemów komórkowych regulujących wchłanianie żelaza w jelicie [12]. Sprawna kontrola tych procesów jest niezwykle ważna, gdyż nasz organizm nie wykształcił fizjologicznych mechanizmów usuwania nadmiaru żelaza, a jedyna kontrola jego stężenia odbywa się właśnie na etapie wchłaniania w jelicie.

Żelazo jest wchłaniane z pokarmu przez enterocyty jelita cienkiego (głównie dwunastnicy i jelita czczego). Komórki te od strony apikalnej (światła jelita) są wyposażone w specjalne białko transportowe dla jonów dwuwartościowych – DMT1 (ang. divalent metal transporter 1). Wcześniej jony Fe^{3+} , które zwykle znajdują się w pokarmie, są redukowane przez błonową reduktazę Dcytb (dwunastniczy cytochrom b) do jonów Fe^{2+} , które wchodzi do wnętrza komórki. Tu czasowo są magazynowane w postaci ferrytyny lub uwalniane do krążenia po uprzednim utlenieniu do jonów Fe^{3+} (za

pomocą oksydaz: błonowej hefajstyny lub surowiczej ceruloplazminy). Za transport żelaza z enterocytów do krwi odpowiada białkowy transporter ferroportyna (FPN), zlokalizowana na błonie podstawnej komórki. We krwi jony Fe^{3+} wiążą się z cząsteczkami transferyny (TF), te zaś dostarczają je do wszystkich komórek ustroju, w tym do szpiku kostnego, gdzie żelazo jest zużywane w procesie tworzenia czerwonych krwinek. Ekspresja obu transporterów – DMT1 i FPN – jest regulowana przez poziom ustrojowego żelaza: jeśli jego zapasy rosną, to poziom białek transportowych spada, ponownie zaś wzrasta przy zużyciu żelaza. Dodatkowym, bardzo ważnym regulatorem absorpcji żelaza jest niewielkie białko hepcydyna, wytwarzane głównie w wątrobie. Wiąże się ono z cząsteczką FPN, blokuje jej aktywność transportową i hamuje uwalnianie żelaza do krążenia (ryc. 1). Aktywność hepcydyny zależy nie tylko od ustrojowych zapasów żelaza, ale także od intensywności erytropoezy, hipoksji (niedotlenienia) tkanek oraz sygnałów stanu zapalnego [1, 3, 4].

Opisane mechanizmy regulacyjne kształtują się w 6–9 miesiącu życia postnatalnego (okresie stopniowego odstawiania od piersi), co potwierdzono w badaniach na modelach zwierzęcych [2, 3]. Ssącom szczerom 10-dniowym (pod względem wieku odpowiadającym 3–4-miesięcznym niemowlętom) oraz szczerom 20-dniowym (wiek niemowląt 8–9 miesięcy) podawano krople z żelazem w stężeniu jak w mleku zastępczym dla niemowląt. Jedynie starsze zwierzęta sprawnie regulowały ilość przyswajanego żelaza przez obniżenie ekspresji DMT1 i FPN, natomiast młodsze absorbowały nadmierne jego ilości, nie ograniczając ekspresji białek transportowych. Podobnie mioty z ID, urodzone przez matki karmione

Ryc. 1. Procesy absorpcji żelaza w komórkach jelita noworodka (opis w tekście); Dcytb – dwunastniczy cytochrom b, DMT1 – przenośnik jonów dwuwartościowych, FPN – ferroportyna, LF – laktoferyna, holo-TF – transferyna wysycona żelazem; w lewym górnym rogu przedstawiono możliwy udział LF w procesie absorpcji żelaza.



pokarmem ubogim w żelazo, jedynie w wieku 20 dni absorbowały z podawanych kropli większe ilości żelaza, w efekcie zwiększała się ekspresja białek transportowych i ostatecznie normalizował ustrojowy status żelaza. Potwierdzenie tych wyników uzyskano w randomizowanych próbach klinicznych prowadzonych w Szwecji u 4–9-miesięcznych niemowląt karmionych piersią (o dobrym ustrojowym statusie żelaza) oraz u niemowląt w Hondurasie (z gorszym statusem żelaza), suplementowanych żelazem w dawce 1 mg/kg/dzień lub placebo. Ku zaskoczeniu badaczy dzieci w wieku 4–6 miesięcy z obu badanych populacji po suplementacji żelazem miały znacznie podwyższone stężenia Hb i surowiczej ferrytyny. Suplementacja dzieci starszych (6–9 miesięcy) spowodowała wzrost wskaźników żelaza jedynie w populacji z Hondurasu, w efekcie częstość anemii obniżyła się z 29 do 9% [13]. Kolejne badania prowadzone u szwedzkich niemowląt karmionych piersią i suplementowanych żelazem/placebo potwierdziły wcześniejsze wyniki: sześciomiesięczne dzieci absorbowały taką samą ilość żelaza z mleka bez względu na to, czy wcześniej dostawały krople z żelazem czy placebo, natomiast dziewięciomiesięczne dzieci suplementowane żelazem pobierały jedynie 17% żelaza z mleka (dla porównania dzieci otrzymujące placebo aż 37%) [14].

Molekularny mechanizm opisanych zjawisk jest znany jedynie z badań na zwierzętach. U mysich i szczurzych osesków stwierdzono bardzo niską ekspresję DMT1 i jego nieprawidłową lokalizację komórkową (w cytoplazmie zamiast na apikalnej błonie komórkowej), która zmieniała się dopiero podczas okresu odsadzenia i przejścia na pokarm stały. Duża absorpcja żelaza u najmłodszych osobników może również wynikać z dużej powierzchni wchłaniania w wyniku rozproszenia cząsteczek DMT1 i FPN w obrębie całego jelita cienkiego i grubego, inaczej niż u osobników starszych, u których transportery te lokalizują się głównie w dwunastnicy [3, 15].

W najwcześniejszym okresie życia jest zaburzona także odpowiedź na hepcydynę indukowaną podaniem żelaza lub prozapalnej toksyny bakteryjnej. Hepcydyna czasowo ogranicza nie tylko wchłanianie żelaza, ale też hamuje jego uwalnianie z ustrojowych magazynów: śledziona i wątroby. Rozwijający się wówczas stan funkcjonalnego niedoboru żelaza (tzw. anemia zapalenia lub anemia chorób przewlekłych) stanowi ważny mechanizm obronny podczas zapalenia i zakażenia. Zmagazynowane żelazo staje się wtedy niedostępne dla namnażających się patogenów oraz tworzenia RFT podczas procesów zapalnych.

LAKTOFERYNA JAKO REGULATOR WCHŁANIANIA ŻELAZA

Czynnikiem regulującym wchłanianie żelaza u osesków może być zawarta w mleku laktoferyna (LF). Jest to białko serwatkowe o masie molekularnej 80 kDa, zdolne do wiązania jonów Fe^{3+} , wytwarzane przez

komórki wszystkich nabłonków oraz granulocyty obojętnochłonne. Występuje powszechnie w organizmie ludzkim i innych ssaków, choć w największych stężeniach w mleku. W ludzkiej sianie stężenie LF sięga 2–7 g/L, spada zaś stopniowo do 1–2 g/L w mleku dojrzalym. Mleko matek wcześniaków jest bogatsze w LF, a jej ilość dłużej pozostaje wyższa niż w mleku matek rodzących o czasie. Laktoferyna podana z mlekiem częściowo jest oporna na proteolizę w niedojrzałym przewodzie pokarmowym oseska, jest wydalana ze stolcem oraz wykrywana w krążeniu. Może więc działać zarówno lokalnie w jelicie, jak i ogólnoustrojowo na odległe tkanki i narządy, toteż ma duże znaczenie w rozwoju najmłodszych dzieci.

Laktoferyna nie tylko reguluje absorpcję żelaza, lecz również pełni inne istotne funkcje w organizmach najmłodszych dzieci [16]:

- stymuluje wzrost oraz różnicowanie i dojrzewanie nabłonka jelitowego,
- chroni przed zakażeniami wirusowymi, bakteryjnymi, grzybiczymi i pierwotniakowymi (ogranicza dostęp patogenów do żelaza, hamuje ich wiązanie do komórek, indukuje apoptozę zakażonych komórek, uszkadza struktury komórkowe drobnoustrojów, hamuje tworzenie czynników wirulencji i biofilmu bakteryjnego),
- promuje ustalenie i utrzymanie prawidłowego składu mikrobioty jelitowej z dominacją *Lactobacillus* spp. i *Bifidobacterium* spp.,
- wzmacnia układ odpornościowy (aktywuje komórki wrodzonej i nabytej odporności),
- hamuje procesy zapalne, wygasza aktywność komórek i czynników prozapalnych, chroni przed sepsą, nekrotycznym zapaleniem jelita i innymi powikłaniami wcześniactwa,
- reguluje procesy utleniania-redukcji (sekwestruje jony żelaza oraz zwiększa aktywność enzymów antyoksydacyjnych),
- reguluje rozwój i chroni szybko dojrzewający CUN oseska.

Jedynie niewielka część (do 10%) cząsteczek LF w mleku jest wysycona jonami żelaza. Taka apo-LF może zatem wyłapywać i wiązać w jelicie jony żelaza (dostające się tu z mlekiem i innym pokarmem u starszych niemowląt) oraz regulować ich absorpcję. Pomimo prowadzenia od ponad 40 lat badań, mechanizm tej aktywności LF nie został w pełni poznany. Z testów *in vitro* i na zwierzętach wiadomo, że na powierzchni nabłonka jelitowego od strony światła jelita znajdują się liczne swoiste receptory, które chętniej wiążą cząsteczki LF wysyczone żelazem niż apo-LF. Takie receptory występują u różnych gatunków ssaków i mogą wyłapywać nieswoistą gatunkowo LF, choć wykazują większe powinowactwo do białka własnego. W badaniu pod mikroskopem elektronowym stwierdzono ponadto, że związane z receptorami cząsteczki LF wnikają do wnętrza komórki, po czym wędrują do jądra komórkowego. Obserwacja ta potwierdza znaną

zdolność LF regulacji czynników transkrypcyjnych i sygnałowych szlaków komórkowych. W części badań potwierdzono, że większość cząsteczek LF po wejściu do komórki nabłonkowej ulega degradacji po uprzednim uwolnieniu jonów żelaza, w innych zaś wykazano, że LF w ogóle nie wchodziła do komórek, a jedynie przekazywała im przyniesione jony żelaza.

Mimo tych rozbieżności istotne jest, że liczba receptorów LF na powierzchni enterocytów zależy od komórkowych zapasów żelaza: wzrasta wraz z ich wyczerpywaniem się, a większej liczbie receptorów odpowiada większy pobór żelaza. Ekspresja tych receptorów jest szczególnie duża w późnym okresie życia płodowego oraz u noworodków, spada natomiast z wiekiem, a to potwierdza szczególną rolę receptorów u osesków. Co ciekawe, receptory LF znajdują się na apikalnej powierzchni enterocytów nie tylko w dwunastnicy, ale również w całym jelicie cienkim, z tego zaś wynika, że związane z LF żelazo jest absorbowane na znacznie większej powierzchni niż żelazo transportowane do komórek drogą klasyczną, czyli za pomocą DMT1.

Regulacyjną rolę LF w absorpcji żelaza potwierdzono w kilkunastu testach na zwierzętach (m.in. oseskach myszy, szczurów, małąp, świń i krów). Jej działanie zależało od aktualnego ustrojowego statusu żelaza. U zwierząt z ID/IDA białko poprawiało wskaźniki hematologiczne (liczbę erytrocytów, poziom Hb, hematokrytu, ferrytyny), zwiększało bowiem absorpcję żelaza z diety lub podawanych równocześnie preparatów żelaza. Brak wpływu żelaza lub hamowanie jego przyswajania zanotowano u osobników z adekwatnymi zapasami żelaza, czyli karmionych przez matki lub uprzednio suplementowanych [1, 10]. Szczególnie istotne jest to, że LF regulowała również ogólnoustrojową gospodarkę żelazem: syntezę hepcydyny, transporterów żelaza DMT1 i FPN w jelicie, a także cytokin pro- i przeciwzapalnych, i w ten sposób hamowała stan zapalny. Suplementacja LF obniżała ponadto stężenie wolnego żelaza w jelicie oraz wskaźniki stresu oksydacyjnego we krwi i lokalnie w jelicie [17]. U dzieci żywionych sztucznie, po wchłonięciu małej ilości żelaza (około 10%) z mleka modyfikowanego, pozostała część zalegała w jelicie do momentu usunięcia ze stolcem, a to może prowadzić do tworzenia się dużych ilości szkodliwych RFT oraz sprzyjać rozwojowi patogennych drobnoustrojów, m.in. *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*. Większe ilości tych bakterii stwierdzano w jelitach niemowląt żywionych sztucznie [12].

Powyższe obserwacje potwierdzono w dziewięciu badaniach klinicznych na noworodkach/niemowlętach (łącznie n = 590), przeprowadzonych w ciągu ostatnich 40 lat. Wybrane badania omówiono w tabeli 1.

Podsumowując uzyskane wyniki, można stwierdzić, że suplementacja LF poprawiała parametry hematologiczne przez zwiększanie absorpcji żelaza lub – przeciwnie – hamowanie tego procesu. Uzyskane wyniki wykazują regulacyjne działanie białka, zależne od aktualnego statusu żelaza badanych dzieci.

Najmłodsze dzieci (do szóstego miesiąca życia) nie są w stanie sprawnie regulować procesów wchłaniania żelaza pokarmowego. Dzieci te karmione jedynie mlekiem matki zachowują jednak homeostazę żelaza i nie wymagają jego suplementacji. Większą uwagę należy zwrócić na młodsze niemowlęta żywione mlekiem modyfikowanym, które zawiera kilkakrotnie wyższe stężenia żelaza niż mleko ludzkie. Ponadto w mleku sztucznym większość żelaza jest związana z frakcją niskomolekularną (peptydy, aminokwasy, laktoza, enzymy, witaminy, cytryniany), w przeciwieństwie do mleka ludzkiego, w którym żelazo wiąże się głównie do frakcji białkowej (immunoglobuliny, LF, albuminy). Takie połączenie warunkuje znacznie lepszą przyswajalność żelaza w porównaniu z mlekiem modyfikowanym [11].

Z uwagi na słabą przyswajalność żelaza z mleka sztucznego wzbogaca się je w żelazo w dużym stężeniu, w postaci elementarnej lub jego soli (np. siarczanu, fumaranu, glukonianu, pirofosforanu). Dodane żelazo (głównie elementarne i w solach nieorganicznych) daje liczne objawy niepożądane: pogorszenie łaknienia, nudności, wymioty, biegunki, zaparcia, bóle brzucha, przebarwienia zębów, czarne zabarwienie stolca i skórne reakcje alergiczne [24]. Nadmiar żelaza w mleku modyfikowanym może zwiększać stres oksydacyjny oraz sprzyjać zakażeniom, głównie układu oddechowego i pokarmowego. U starszych niemowląt zdecydowanie bardziej wskazane jest uzupełnianie żelaza systematycznie, ale w małych porcjach produktów spożywczych, naturalnie bogatych lub wzbogaconych w ten minerał, niż dostarczanie go w postaci suplementów diety. W jednym z badań klinicznych przeprowadzonych na niemowlętach w Szwecji wykazano, że podawanie żelaza w postaci kropli znacznie zwiększało jego ustrojowe zapasy (poziom ferrytyny), natomiast te same ilości spożyte w płatkach śniadaniowych zwiększały poziom Hb, czyli były efektywnie wykorzystane przez organizm [2].

W mleku modyfikowanym nie znajdziemy natywnej LF (z uwagi na jej degradację w wysokiej temperaturze podczas suszenia rozpyłowego mleka krowiego). W Polsce nie można kupić mleka modyfikowanego wzbogaconego w LF (jest dostępne w innych państwach, np. Japonii), natomiast są dostępne suplementy zawierające bydlęcą LF, przeznaczone dla najmłodszych dzieci (można je dodawać do mleka lub innego posiłku). Bydlęca LF izolowana z mleka jest produktem całkowicie bezpiecznym, niewykazującym działań niepożądanych, ma odpowiednie certyfikaty bezpieczeństwa, przyznane przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) oraz jej europejski odpowiednik (EFSA) [16]. Laktoferyna dodana do posiłku może zwiększać bądź ograniczać wchłanianie żelaza, zależnie od aktualnych potrzeb organizmu dziecka, jednocześnie zabezpiecza je przed stresem oksydacyjnym, zapaleniem i zakażeniem.

Warto podkreślić, że LF może regulować przyswajanie żelaza również u kobiet ciężarnych [25], co chroni je przed rozwojem ID/IDA, zatem korzystnie wpływa także na homeostazę żelaza ich potomstwa.

Tab. 1. Wybrane badania kliniczne z użyciem LF jako regulatora procesów wchłaniania żelaza pokarmowego u noworodków i niemowląt.

Krótką charakterystyka badania	Efekty kliniczne	Piśmiennictwo
Urodzone o czasie, zdrowe noworodki/niemowlęta od 1 do 150 dnia życia (n=51), karmione komercyjnym mlekiem modyfikowanym z dodatkiem lub bez bydłowej LF	Wzrost przyswajania żelaza (wzrost stężenia osoczowej Ftn) w 90. i 150. dniu testu u dzieci suplementowanych LF	[18]
Urodzone o czasie, zdrowe noworodki/niemowlęta od 3 do 17 tyg. życia (n=16), karmione komercyjnym mlekiem modyfikowanym z dodatkiem lub bez bydłowej LF	Wzrost absorpcji żelaza z 28% u dzieci karmionych standardowym mlekiem zastępczym do 36% u dzieci suplementowanych LF	[19]
Urodzone o czasie, zdrowe niemowlęta karmione piersią, w wieku od 2 do 10 miesięcy; w ciągu 24 h karmione mlekiem matki pozbawionym LF	Istotnie wyższa absorpcja żelaza u dzieci w wieku od 3 do 10 miesięcy, karmionych mlekiem bez LF (LF hamuje pobór żelaza); u najmłodszego dziecka (2 miesiące) wyższa absorpcja żelaza z mleka pełnego (z LF), czyli LF stymuluje pobór żelaza	[20]
Badanie pilotowe, randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo; urodzone o czasie zdrowe niemowlęta w wieku od ≤4 tyg. do 12 miesięcy życia (n=52), karmione komercyjnym mlekiem modyfikowanym z dodatkiem lub bez bydłowej LF	Poprawa wskaźników hematologicznych (Ht, Hb, MCV) w 9. miesiącu życia u dzieci suplementowanych LF, trend lepszego przybierania na wadze, rzadsze występowanie zakażeń dolnych dróg oddechowych	[21]
Badanie pilotowe, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, zaślepienie; urodzone o czasie zdrowe niemowlęta w wieku od 4 do 6 miesięcy (n=260), wcześniej karmione wyłącznie naturalnie, potem odstawione od piersi i karmione mlekiem zastępczym z dodatkiem lub bez bydłowej LF	Poprawa wskaźników wagi i wzrostu oraz wskaźników hematologicznych (Hb, Ftn, indeks TFR-F, TBIC), spadek częstości występowania ID i IDA, co sugeruje lepsze wchłanianie żelaza; redukcja częstości występowania biegunki i infekcji górnych dróg oddechowych; suplementacja LF jest dobrze tolerowana, brak działań niepożądanych	[22]
Badanie, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, zaślepienie; urodzone o czasie niemowlęta w wieku od 6 do 9 miesięcy, ze zdiagnozowaną anemią (n=108), wcześniej karmione wyłącznie naturalnie, potem odstawione od piersi i karmione mlekiem zastępczym z dodatkiem lub bez bydłowej LF	Brak różnic we wskaźnikach antropometrycznych; wyższy poziom Hb w grupie LF, brak różnic w pozostałych wskaźnikach hematologicznych (surowicza Ftn, TFR, indeks TFR-F, TBIC), uzyskane wyniki sugerują złagodzenie anemii, ale nie poprawę zapasów żelaza w organizmie; suplementacja jest dobrze tolerowana, brak działań niepożądanych	[23]

Ftn – ferrytyna, Hb – hemoglobina; Ht – hematokryt; MCV – średnia objętość erytrocytów, indeks TFR-F (surowicza TFR/surowicza Ftn), TFR – receptor transferyny; TBIC – całkowita zdolność surowicy do wiązania żelaza

PIŚMIENNICTWO

- Artym J. Laktoferyna – strażnik procesów przyswajania żelaza. *Post Biol Kom* 2015;42:283–308.
- Lönnerdal B i Kelleher SL. Iron metabolism in infants and children. *Food Nutr Bull* 2007;28:S491–S499.
- Lönnerdal B. Development of iron homeostasis in infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2017;106(Suppl):1575S–1580S.
- Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics* 2009;123:1208–1216.
- Lönnerdal B i wsp. Developmental physiology of iron absorption, homeostasis and metabolism in the healthy term infant. *J Pediatr* 2015;167:S8–S14.
- Scholl TO. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation and the neonates iron endowment. *Nutr Rev* 2011;69(Suppl. 1):S23–S29.
- Cerami C. Iron nutrition of the fetus, neonate, infant, and child. *Ann Nutr Metab* 2017;71(Suppl. 3):8–14.
- Stasiuk E, Przybyłowski P. Zawartość żelaza w mleku kobiecym i mleku innych ssaków. *Brom Chem Toksykol* 2012;XLV:1006–1009.
- Kucia M i wsp. Uzupełnianie diety w okresie laktacji. W: *Karmienie piersią w teorii i praktyce*. Nehring-Gugulska M (red.). *Medycyna Praktyczna*. Kraków 2017.
- Hanson LH i wsp. Does human lactoferrin in the milk of transgenic mice deliver iron to suckling neonates? *Adv Exp Med Biol* 2001;501:233–239.
- Fernández-Sánchez ML i wsp. Iron content and its speciation in human milk from mothers of preterm and full-term infants at early stages of lactation: A comparison with commercial infant milk formulas. *Microchem J* 2012;105:108–114.
- Quinn EA. Too much of a good thing: evolutionary perspectives on infant formula fortification in the United States and its effects on infant health. *AM J Hum Biol* 2014;26:10–17.
- Domellöf M i wsp. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J Pediatr* 2001;138:679–687.

14. Domellöf M i wsp. Iron absorption in breast-fed infants: effects of age, iron status, iron supplements and complementary foods. *Am J Clin Nutr* 2002;76:198–204.
15. Lönnerdal B. Alternative pathways for absorption of iron from foods. *Pure Appl Chem* 2010;82:429–436.
16. Telang S. Lactoferrin: a critical player in neonatal host defense. *Nutrients* 2018;10:1228.
17. Hu P i wsp. The effects of the combination of oral lactoferrin and iron injection on iron homeostasis, antioxidative abilities and cytokines activities of suckling piglets. *Animals* 2019;9:438.
18. Chierici R i wsp. Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin. 2. Effects on serum iron, ferritin and zinc levels. *Acta Paediatr* 1992;81:475–479.
19. Schulz-Lell G i wsp. Iron availability from an infant formula supplemented with bovine lactoferrin. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:155–158.
20. Davidsson L i wsp. Influence of lactoferrin on iron absorption from human milk in infants. *Pediatr Res* 1994;35:117–124.
21. King JC Jr i wsp. A double-blind, placebo-controlled, pilot study of bovine lactoferrin supplementation in bottle-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:245–251.
22. Ke C i wsp. Iron metabolism in infants: influence of bovine lactoferrin from iron-fortified formula. *Nutrition* 2015;31:304–309.
23. Chen K i wsp. Dose effect of bovine lactoferrin fortification on iron metabolism of anemic infants. *J Nutr Sci Vitaminol* 2020;66:24–31.
24. Wilińska M, Piwowarczyk P. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania żelaza w profilaktyce i leczeniu niedokrwistości u noworodków i niemowląt. *Postępy Neonatologii* 2020;2(26):43–50.
25. Abu Hashim H i wsp. Lactoferrin or ferrous salts for iron deficiency anemia in pregnancy: A meta-analysis of randomized trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;219:45–52.

data przyjęcia pracy – 7.01.2020

data akceptacji – 27.01.2020