

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **w zakresie stosowania preparatów żelaza chelatowego w położnictwie i ginekologii**

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

- **dr hab. Wiesława Bednarek**
I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie
- **prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska**
Klinika Patologii Ciąży Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- **prof. dr hab. Jan Kotarski**
I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie
- **prof. dr hab. Ewa Nowak-Markwitz**
Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- **prof. dr hab. Ryszard Poręba**
Katedra i Oddział Klinicznej Ginekologii i Położnictwa Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Tychach
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński**
Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

na posiedzeniu dnia 7 września 2010 roku przeanalizował dostępną literaturę przedmiotu poświęconą zastosowaniu preparatów żelaza chelatowego w położnictwie i ginekologii.

Wprowadzenie

Żelazo stanowi pierwiastek niezbędny dla życia i prawidłowego funkcjonowania ustroju. W warunkach jego niedoboru lub zaburzeń wchłaniania dochodzi do niedokrwistości i związanych z nią objawów. Niedobór żelaza powoduje niedokrwistość niedobarwliwą, której efektem jest zmniejszenie liczby nośników tlenu, co może być przyczyną kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca prowadzącego nawet do niewydolności krążenia, niewydolności aparatu zastawkowego oraz nadciśnienia tętniczego. Może również być przyczyną obniżenia odporności ze względu na udział żelaza w swoich i nieswoistych reakcjach odpornościowych. Niedobór żelaza u kobiet ciężarnych oprócz niedokrwistości może mieć wpływ na rozwój układu immunologicznego płodów, zwiększając podatność na zakażenia noworodków oraz na proces mielinizacji włókien nerwowych, zaburzać wychwyt zwrotny dopaminy, wpływać na metabolizm serotoniny i GABA. Może powodować obniżenie koncentracji, osłabiać koordynację psychoruchową, obniżyć sprawność i wydolność organizmu, upośledzać pamięć oraz obniżyć tolerancję na zimno. Anemia z niedoboru żelaza w ciąży zwiększa ryzyko przedwczesnego jej zakończenia oraz hipotrofii wewnątrzmacicznej. Niedobór żelaza podczas karmienia piersią może spowodować ograniczenia w rozwoju psychomotorycznym noworodka.

Żelazo spożywane w pokarmach występuje w dwóch postaciach: hemowej – wbudowane w pierścień porfirynowy oraz niehemowej. Dla prawidłowego wchłaniania żelaza niehemowego konieczna jest jego hydroliza w żołądku. W świetle jelita cienkiego znajdujące się na drugim stopniu utlenienia jony żelaza przechodzą na trzeci stopień utlenienia i w tej postaci łączą się z apoferrytiną tworząc ferrytinę, która oddaje żelazo transferryinie stanowiącej białko transportujące żelazo do tkanek. Żelazo magazynowane jest w postaci hemosyderyny w szpiku kostnym, wątrobie i śledzionie.

Nadmiar żelaza może być przyczyną jego odkładania się w tkankach, szczególnie u osób z genetycznie uwarunkowaną hemochromatozą, która dotyczy około 0,5% populacji.

Dostępność dla organizmu żelaza hemowego nie jest uzależniona od pozostałych składników diety. Spożycie mięsa, produktów z niego pochodzących oraz żółtka jaj jest źródłem żelaza hemowego w formie mioglobiny i hemoglobiny. Warzywa, produkty zbożowe z pełnych ziaren oraz ziarno kakao dostarczają żelaza niehemowego. Wchłanianie żelaza niehemowego uzależnione jest od pH soku żołądkowego, obecności witaminy C, czy cysteiny. Utrudnienie jego wchłaniania z przewodu pokarmowego obserwuje się w obecności fitynianów, polifenoli, białek pochodzenia roślinnego, kazeiny. Również picie kawy, czarnej herbaty oraz czerwonego wina obniża jego wchłanianie. Przyswajanie żelaza jest uzależnione od dostępności białka nośnikowego – transferyny. W przypadku jej wysycenia, żelazo nie wchłania się do komórki krążąc w formie pozahemowej.

Według wskazań Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie zalecaną dzienną dawką spożycia żelaza jest 18 mg poza ciążą, 26 mg podczas ciąży a 20 mg podczas karmienia piersią. Według innych źródeł kobiety ciężarne powinny spożywać 27 mg żelaza na dobę.

Wobec niedostatecznej zawartości żelaza w diecie w Polsce zalecana jest suplementacja żelazem w grupach ryzyka niedokrwistości, kobiet ciężarnych w II i III trymestrze ciąży, gdy wartości hemoglobiny wynoszą mniej niż 11mg%, co według norm WHO daje rozpoznanie niedokrwistości], u kobiet karmiących oraz obficie miesiączkujących, u osób na diecie wegetariańskiej lub wegańskiej oraz z zaburzeniami wchłaniania. Stosowanie wysokich dawek żelaza w preparatach multivitaminowych z mikroelementami może wpływać na gorsze wchłanianie żelaza. Uzupełnianie niedoboru żelaza w organizmie uzależnione jest od ilości białek nośnikowych. Zaleca się więc suplementację niskimi dawkami żelaza, ale w sposób długotrwały.

Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące stosowania preparatu Chela-Ferr Med™, Chela-Ferr Forte™, Chela-ferr Bio-Complex®

Producent preparatu udostępnił:

- charakterystykę produktów i substancji czynnej,
- opinię *Scientific Panel of Food Additives, Flavourings, Processing Aids and materials in Contact with Food*,
- *Application for the approval of ferrous bisglycinate as a source of iron for use in the manufacture of foods* z 2004 roku,
- tekst informacji o produktach umieszczany na ulotce,
- certyfikat bezpieczeństwa GRAS (*Generally Recognised As Safe*),
- piśmiennictwo na temat substancji czynnej oraz stosowania żelaza w okresie okołoporodowym.

Żelazo chelatowe

Żelazo chelatowe jest jedną z postaci żelaza niehemowego, które występuje w postaci jednego atomu żelaza połączonego za pomocą wiązań kowalencyjnych z dwoma cząsteczkami aminokwasu – glicyny – tworzących dwuglicynian żelaza. Żelazo kowalencyjnie bezpośrednio związane jest z grupą karbonylową glicyny.

Jego wchłanianie z pokarmem zależy od tzw. statusu żelazowego – aktualnego zapasu żelaza w ustroju oraz stężenia ferrytyny w osoczu. Jest to jedyne żelazo, którego wchłanianie nie jest zależne od czynników pokarmowych – pH soku żołądkowego oraz obecności fitynianów i innych czynników osłabiających wchłanianie żelaza niehemowego. Efekt ten został osiągnięty dzięki proporcji 1:2 między żelazem a ligandem-glicyną, co decyduje o wysokiej biodostępności tego związku. Stąd też bierze się jego stabilność w ustroju – niewchodzenie w reakcje chemiczne, w tym również oksydacyjne. Potwierdzono, że zastosowane razem z preparatami wielowitaminowymi nie wpływa na stabilność witamin oraz biodostępność cynku i wapnia. Połączenie żelaza z aminokwasem powoduje również lepszą jego tolerancję ze strony przewodu pokarmowego. Po wchłonięciu w jelicie, w procesie reakcji hydrolizy dochodzi do rozpadu dwuglicynianu żelaza na żelazo atomowe i glicynę, najmniejszy aminokwas, który wchodzi w cykl metaboliczny kwasów nukleinowych, białek, kolagenu, elastyny oraz może stanowić hamujący neurotransmitter w układzie nerwowym.

Zastosowanie dwuglicynianu żelaza w dawce 0,28mg/doba/kg masy ciała nie powinno dawać żadnych objawów ubocznych – zaparć, wymiotów, mdłości i dolegliwości bólowych w nadbrzuszu. Zastosowanie dawki 15 do 120mg tego związku żelaza jest dobrze tolerowane. Suplementacja powoduje wzrost osoczkowego stężenia hemoglobiny, ferrytyny, TIBC oraz żelaza zapasowego.

Kwas foliowy

Suplementacja kwasem foliowym jest zalecana do końca II trymestru ciąży ze względu na możliwość występowania wad otwartych ośrodkowego układu nerwowego. Niedobór kwasu foliowego podczas ciąży może być również przyczyną niedokrwistości megaloblastycznej związanej z zaburzonym dojrzewaniem krwinek czerwonych w szpiku kostnym na skutek spowolnienia syntezy DNA. Dbowe zapotrzebowanie na kwas foliowy podczas ciąży jest wyższe niż u kobiet nieciążarnych i wynosi 0,4mg/dobę, wzrastając podczas karmienia piersią. Dawkę należy zwiększyć podczas leczenia niedokrwistości megaloblastycznej. Kwas foliowy, jest niezbędnym koenzymem metabolizmu kwasów nukleinowych, katalizuje również procesy krwiotwórcze, dobrze wchłania się z jelit i wiąże z białkami osocza.

Witamina C

Witamina C jest silnym antyoksydantem środowiska hydrofilowego poprawiającym syntezę kolagenu, podnoszącym odporność organizmu. Uszczelnia śródbłonek naczyń zmniejszając ryzyko krwawień oraz bierze udział w metabolizmie tyrozyny, syntezie kortykosterydów, jest aktywatorem

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG w zakresie stosowania preparatów żelaza chelatowego w położnictwie i ginekologii.

przemian białkowych i węglowodanowych oraz jest niezbędna do prawidłowej syntezy hemoglobiny, wspomaga wchłanianie żelaza niehemowego.

Witaminy z grupy B

Witaminy z grupy B (B6, B12) biorą udział w reakcjach metabolicznych węglowodanów, białek i tłuszczów. Niedobór witaminy B12 może powodować niedokrwistość a niedobór witaminy B6 może spowodować zaburzenia w OUN.

Preparat Chela-Ferr Med™

zawiera żelazo w formie dwuglicynianu żelaza w dawce 30mg w kapsułce. Przeznaczony jest do stosowania doustnego w jednej dawce dziennej.

Preparat Chela-Ferr Forte™

zawiera 28mg żelaza w formie dwuglicynianu żelaza oraz 400µg kwasu foliowego, 40mg witaminy C, 1,4 mg wit. B6, 2,5µg wit. B12.

Preparat Chela-Ferr Bio-Complex®

zawiera 14 mg żelaza w formie dwuglicynianu żelaza, 200µg kwasu foliowego, 40mg witaminy C, 1,4mg wit. B6, 2,5µg wit. B12.

Preparat Vita-min plus® Mama – preparat witaminowo-mineralny

zawiera 14mg żelaza w formie dwuglicynianu żelaza oraz inne minerały w formie dwuglicynianów.

Produkcja hemoglobiny związana jest nie tylko z metabolizmem żelaza lecz także z kwasem foliowym, witaminą B12 oraz witaminą C.

Połączenie suplementacji żelazem w formie dwuglicynianu żelaza z kwasem foliowym w dawce zalecanej kobietom ciężarnym oraz witaminą C i witaminami B12 i B6 wpływa kompleksowo na syntezę hemoglobiny eliminując niedobory innych niezbędnych do tego procesu witamin i mikroelementów.

Zgodnie z zaleceniami Unii Europejskiej każdy aktywny składnik wchodzący w skład określonego preparatu powinien wywoływać spodziewany efekt, zalecane jest więc stosowanie dawek wyższych od najniższych zapobiegawczych oraz najniższych dawek terapeutycznych. Dawki witamin i mikroelementów dostosowane powinny być do normalnej diety, która również dostarcza pewnych dawek witamin i mikroelementów aby nie doszło do przekroczenia dawek bezpiecznych.

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego zaleca stosowanie żelaza w formie dwuglicynianu w profilaktyce i leczeniu niedokrwistości w ginekologii i położnictwie.

Żaden z członków panelu ekspertów nie zgłasza konfliktu interesów w związku z powstaniem niniejszego opracowania.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Piśmiennictwo

1. Ashmead H, Graff D, Ashmead H. Intestinal Absorption of Metal Ions and Chelates. Charles C. Thomas Springfield Ill, 1985; 113-212.
2. Brise H, Hallberg L. Absorbability of different iron compounds. *Acta Med Scand.* 1962, 376, Suppl, 23-37.
3. Jeppsen R. Toxicology and safety of ferrous bisglycinate chelate and other iron amino acid chelates. *Arch Latinoam Nutr.* 2001, 51, Suppl 1, 26-34.
4. Jeppsen R, Borzelleca J. Safety evaluation of ferrous bisglycinate chelate. *Food Chem Toxicol.* 1999, 37, 723-731.
5. Coplin M, Schuette S, Leichtmann G, [et al.]. Tolerability of iron: Comparison of bis-glycino iron II and ferrous sulfate. *Clin Ther.* 1991, 13, 606-612.
6. Melamed N, Ben-Haroush A, Kaplan B, [et al.]. Iron supplementation in pregnancy-does the preparation matter? *Arch Gynecol Obstet.* 2007, 276, 601-604.
7. Marchetti M, Ashmead D, Tossani N, [et al.]. Comparison of the rates of vitamin degradation when mixed with metal sulphates or metal amino acid chelates. *J Food Comp Anal.* 2000, 13, 875-884.
8. Latham M, Ash D, Ndossi G, [et al.]. Micronutrient dietary supplements – A new fourth approach. *Arch Latinoam Nutr.* 2001, 51, 37-41.
9. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and materials in Contact with Food on a request from the Commission related to Ferrous bisglycinate as a source of iron for use in the manufacturing of foods and in food supplements Question number EFSA-Q-2005-039. *The EFSA Journal.* 2006, 299, 1-17.
10. Szarfarc S, de Cassana L, Fujimori E, [et al.]. Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate (Ferrochel) and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant women. *Arch Latinoam Nutr.* 2001, 51, Suppl 1, 42-47.
11. Trinidad T, Valdez D, Mallillin A, [et al.]. The effect of different iron fortificants on iron absorption from iron-fortified rice. *Food Nutr Bull Suppl.* 2002, 23, Suppl 3, 203-208.
12. Umbelino D, Cardello H, Rossi E. Effect of iron salts addition on the sensory characteristics of soy yogurt. *Arch Latinoam Nutr.* 2001, 51, 199-203. Portuguese.
13. Wortley G, Leusner S, Good C [et al.]. Iron bioavailability of fortified cereals: A comparison of 14 Fe forms using an in vitro digestion/Caco-2 model. *FASEB J.* 2002, 16, A641.
14. Yeung A, Glahn R, Miller D. Comparison of the availability of various iron fortificants in bread and milk using an in vitro digestion/Caco-2 cell culture method. *J Food Sci.* 2002, 67, 2357-2361.
15. Olivares M, Pizarro F. Bioavailability of iron bis-glycinate chelate in water. *Arch Latinoam Nutr.* 2001, 51, Suppl 1, 22-25.
16. Osman A, Al-Othaimen A. Experience with ferrous bis-glycine chelate as an iron fortificant in milk. *Int J Vitam Nutr Res.* 2002, 72, 257-263.
17. Pineda O. Final comment. *Arch Latinoam Nutr.* 2001, 51, 60-61.
18. Pineda O, Ashmead H, Perez J, [et al.]. Effectiveness of iron amino acid chelate on the treatment of iron deficiency anemia in adolescents. *J Appl Nutr.* 1994, 46, 2-13.
19. Pineda O, Ashmead, H. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. *Nutrition.* 2001, 17, 381-384.
20. Pizarro F, Olivares M, Hertrampf E, [et al.]. Iron bis-glycine chelate competes for the nonheme-iron absorption pathway. *Am J Clin Nutr.* 2002, 76, 577-581.
21. Queiroz S, Torres M. Iron-deficiency anemia: Physiopathological aspects and experiment with the use of iron-enriched milk. *Ped Mo.* 1995, 31. Spanish.
22. SCF. Nutrient and Energy Intakes for the European Community. Commission of the European Communities (EEC), Scientific Committee for Food (SCF), Brussels, Belgium. *Reports of the Scientific Committee for Food*, 31st Series. 1993, 177-189.
23. Mazariegos D, Pizarro F, Olivares M, [et al.]. The mechanisms for regulating absorption of Fe bis-glycine chelate and Fe-ascorbate in Caco-2 cells are similar. *J Nutr.* 2004, 134, 395-398.
24. Miglioranza L, Matsuo T, Caballero-Cordoba G, [et al.]. Effect of long-term fortification of whey drink with ferrous bisglycinate on anemia prevalence in children and adolescents from deprived areas in Londrina, Parana, Brazil. *Nutrition.* 2003, 19, 419-421.
25. Motyka M. Bisglycino-iron (II) chelate (Ferrochel®): Slowly emerging as one of the leading iron forms in the field of nutritional science. *Agro Food Ind Hi-Tech.* 2001, 6-8.