

ANDŻELIKA BORKOWSKA, JĘDRZEJ ANTOSIEWICZ

*Zakład Bioenergetyki i Fizjologii Wysiłku Fizycznego
Gdański Uniwersytet Medyczny
Dębinki 1, 80-211 Gdańsk
E-mail: andzelika.borkowska@gumed.edu.pl
jant@gumed.edu.pl*

ŻELAZO – PRZYJACIEL, KTÓRY BYWA TOKSYCZNY

FIZJOLOGICZNE I BIOCHEMICZNE FUNKCJE ŻELAZA W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Żelazo jest metalem należącym do grupy metali przejściowych, występującym powszechnie na naszej planecie. Jest on czwartym pod względem ilości pierwiastkiem budującym skorupę ziemską. Spośród ponad 100 znanych nauce pierwiastków chemicznych, zaledwie 23 znajdziemy w ciele człowieka. Pod względem ilości, w organizmie ludzkim, tlen, węgiel (18%), wodór (10%) i azot (3%) występują najliczniej. Żelazo, wapń, fosfor czy miedź występują w organizmie w znacznie mniejszych ilościach. Czy oznacza to, że są one mniej ważne? Z całą pewnością nie! Te minerały i pierwiastki śladowe u ssaków są niezbędne do utrzymania wielu podstawowych procesów. Muszą być obecne w organizmie w odpowiednich ilościach i muszą być dostępne, aby mogły reagować z innymi pierwiastkami, tworząc niezbędne cząsteczki i uczestniczyć w ważnych reakcjach chemicznych. Żelazo, które stanowi mniej niż 0,01% całkowitej masy ciała człowieka (około 4 g u dorosłego mężczyzny) jest pierwiastkiem, bez którego człowiek nie mógłby żyć (GANZ i NEMETH 2012). Metal ten uczestniczy w wielu procesach biochemicznych i fizjologicznych, dzięki którym możliwe są m.in. takie procesy jak: transport tlenu, synteza DNA czy transport elektronów (patrz *Opowieści z żelaza*, KOSMOS 63, 3, 2014). Oddychanie, rozumiane zarówno jako proces fizjologiczny, w wyniku którego tlen z płuc dostarczany jest do tkanek, jak również jako szereg reakcji enzymatycznych w wyniku,

których powstaje dwutlenek węgla, woda i niezbędna do życia energia, jest jednym z kluczowych procesów życiowych. Żelazo wchodzi w skład i jest niezbędne do syntezy wielu białek uczestniczących w tych procesach. Hemoglobina i mioglobina to białka uczestniczące w transporcie i magazynowaniu tlenu. W swej budowie zawierają prostetyczną grupę hemową, która z centralnie położonym żelazem tworzy kompleks zdolny wiązać lub uwalniać tlen. W biochemicznym rozumieniu procesu oddychania tlenowego, do enzymów zawierających centra aktywne, w których występuje żelazo, zaliczamy cytochromy, z wbudowaną grupą hemową, oraz białka zawierające centra żelazowo-siarkowe: oksydoreduktaza NADH-CoQ10, oksydoreduktaza bursztynian-CoQ10 i białko Rieskiego. Te ostatnie to enzymy łańcucha oddychowego uczestniczące w mitochondrialnym transporcie elektronów, w wyniku którego uwalniana jest życiodajna energia w postaci adenosynotryfosforanu (ATP). Do białek zawierających centra żelazo-siarkowe należy również reduktaza rybonukleotydowa, odpowiedzialna za syntezę i naprawę DNA, oraz enzym cyklu Krebsa – akonitaza mitochondrialna (SŁOMKA i współaut. 2012).

Transport tlenu wydaje się jednym z ważniejszych procesów, w których żelazo pełni istotną funkcję regulacyjną. Nie jest to jednak jedyny ważny dla życia proces, w którym uczestniczy. Żelazo jest niezbędne do prawidłowego rozwoju neurologicznego niemowląt i dzieci. Pierwiastek ten jest potrzebny w procesach mielinizacji neuronów, neurogenezy i różnicowania komórek mózgowych, które mogą wpływać na

układy sensoryczne, uczenie się, pamięć i zachowanie. Ponadto, żelazo jest również kofaktorem enzymów syntetyzujących neuroprzekazniki w mózgu (IANNOTTI i współaut. 2006, BEARD 2008, BAKER i współaut. 2010, WANG 2016). Nie dziwią zatem doniesienia, że niedobór żelaza koreluje z występowaniem depresji, zaburzeń lękowych i innych zaburzeń psychicznych. Badania te jednak nie są jednoznaczne i wymagają dalszej weryfikacji (KIM i WESSLING-RESNICK 2014). Utrzymanie prawidłowego przedziału wartości zmagazynowanego żelaza w ustroju jest niezbędne do zachowania prawidłowego funkcjonowania wszystkich tkanek. Przykładowo, zarówno niedobór, jak i nadmiar żelaza wpływa niekorzystnie na funkcję układu immunologicznego organizmu. Zarówno komórki odporności wrodzonej (granulocyty, monocyty, makrofagi), jak i nabytej (limfocyty T i B) potrzebują do sprawnego działania odpowiedniej dostępności żelaza. W warunkach niedoboru procesy te są upośledzone, a odpowiedź na patogen osłabiona (OPPENHEIMER 2001, WARD i współaut. 2011). Z drugiej strony, żelazo jest doskonałą pożywką dla drobnoustrojów chorobotwórczych, niezbędną do ich namnażania i rozwoju infekcji. Dlatego nadmiar tego pierwiastka jest niekorzystny w walce z chorobą. Ważnym mechanizmem wrodzonej obrony przeciwdrobnoustrojowej jest pozbawienie patogenów tego składnika odżywczego (GANZ 2018).

METABOLIZM ŻELAZA

Biorąc pod uwagę powyżej opisane funkcje, żelazo należałoby uznać za przyjaciela człowieka. Oblicze żelaza jest jednak niejednoznaczne. Żelazo, podobnie jak Dr Jekyll, posiada drugie, wrogie życiu wcielenie – Pana Hyde’a. Nadmiar żelaza i jego nie-związana forma (ang. ferric ion, Fe^{2+} ; jony żelazawe) jest toksyczna dla wielu tkanek, ponieważ ze względu na swój szeroki zakres potencjałów redoks, posiada zdolność do tworzenia rodnika hydroksylowego i wielu innych, które z kolei mogą uszkadzać białka, DNA i lipidy (CHIFMAN i współaut. 2014). Ze względu to, że żelazo jest niezbędne, a zarazem może być toksyczne dla człowieka, nasz organizm posiada mechanizmy pozwalające na bardzo ściśle kontrolowanie poziomu tego pierwiastka. Stężenie żelaza w ustroju podlega bardzo złożonym i precyzyjnym procesom regulacyjnym, które niestety czasami zawodzą, często z naszej winy. Obecnie można mówić o dwóch poziomach regulacji metabolizmu żelaza: na poziomie ogólnoustrojowym i wewnątrzkomórkowym.

OGÓLNOUSTROJOWY METABOLIZM ŻELAZA

U dobrze odżywionego dorosłego człowieka poziom żelaza w ustroju oscyluje na poziomie 3–5 g, co stanowi około 45 mg Fe/kg masy ciała u kobiet i 55 mg Fe/kg masy ciała u mężczyzn (ANDREWS 1999, MILTO i współaut. 2016). Największa część żelaza (60%) znajduje się we krwi w postaci związanej z hemoglobina – w krwinkach czerwonych i szpiku kostnym, 10% stanowi natomiast żelazo związane z mioglobina w mięśniach. Pozostała jego część zgromadzona jest głównie w hepatocytach i makrofagach (CHIFMAN i współaut. 2014). Dzielne zapotrzebowanie człowieka na żelazo wynosi 20–25 mg. Żelazo pozyskiwane jest przez człowieka w dwojaki sposób: egzogenne, przez absorpcję żelaza pokarmowego, oraz endogenne, w wyniku reutilizacji żelaza. Przykładowo, proces odzyskiwania żelaza z fagocytowanych przez makrofagi erytrocytów pozwala u dorosłego człowieka odzyskać 20–30 mg żelaza. Taka ilość jest wystarczająca, aby zapewnić dobowe zapotrzebowanie organizmu dla procesu erytropoezy i innych (MUCKENTHALER i współaut. 2017). Absorpcja żelaza z diety nie jest tak wydajnym procesem. Dieta dostarcza dziennie ok. 10–20 mg żelaza, z czego wchłania się zaledwie około 10%. Tak niewielka ilość jest jednakże wystarczająca, aby zapewnić dziennie zapotrzebowanie człowieka na żelazo, tracone wraz z potem, krwią i złuszczać się nabłonkiem jelitowym. Wraz z utratą krwi zwiększa się absorpcja żelaza i tak: dorosły mężczyzna wchłania dziennie 1–2 mg żelaza, natomiast kobieta przed okresem menopauzy, kiedy dochodzi u niej do cyklicznej utraty krwi absorbuje 4–5 mg tego pierwiastka. Z kolei w przypadku ciężkich niedoborów żelaza jego absorpcja może wzrosnąć nawet 15-krotnie (POOTRAKUL i współaut. 1988, LIPINSKI i współaut. 2014, MUCKENTHALER i współaut. 2017). Restrykcja nadmiernego wchłaniania żelaza jest bardzo ważnym procesem, ponieważ oprócz niewielkiej ilości żelaza, wydalanego z organizmu wraz z potem czy złuszczać się nabłonkiem oraz wraz z krwią, u ssaków nie istnieje fizjologiczny sposób usuwania nadmiaru tego pierwiastka z ustroju. W związku z czym, zaburzenia jego metabolizmu oraz nadmierna podaż żelaza pokarmowego prowadzą do jego spichrzenia i toksyczności, a także do rozwoju różnych chorób, o czym również będzie mowa w tym artykule.

ABSORBCJA ŻELAZA EGZOGENNEGO W JELICIE

Żelazo egzogenne jest intensywniej wchłaniane w bliższych częściach jelita cienkiego: w dwunastnicy (90%) i jelicie czczym. Żołądek nie odgrywa znaczącej roli w przyswajaniu tego pierwiastka; jest ono wchłaniane w nim w ilości nie większej niż 1-2% całkowitego żelaza wchłanianego w przewodzie pokarmowym (MILTO i współaut. 2016). Wyróżnia się dwa typy żelaza pokarmowego: żelazo hemowe (organiczne) i niehemowe (jonowe, nieorganiczne). Żelazo hemowe występuje głównie w mięsie i podrobach, z kolei w produktach roślinnych zawarte jest żelazo jonowe. Żelazo hemowe wykazuje największą przyswajalność – 25-50%. Żelazo jonowe charakteryzuje się natomiast dużo niższą wchłanialnością, jego zakres to około 1-10%. Aktywne wchłanianie żelaza ze światła dwunastnicy następuje przy udziale części apikalnej enterocyty. Pokarmowe żelazo niehemowe (Fe^{3+}) jest najpierw redukowane przez dwunastniczy cytochrom b (ang. duodenal cytochrome b, DCYTB) do jonów żelazawych (Fe^{2+}), aby dalej mogło być transportowane do wnętrza enterocyty przez błonę apikalną, przy pomocy białka DMT1. Hem z pokarmu jest pobierany przez niepoznany dotąd dokładnie system transportu i rozkładany w komórce za pomocą oksygenazy hemowej 1 (ang. heme oxygenase 1, HMOX1). Znajdujące się w enterocycie jony Fe^{2+} są transportowane do krwi przez obecną w błonie podstawno-bocznej ferroportynę (MCKIE i współaut. 2000). Na powierzchni błony zlokalizowane jest białko hefajstyna, które utlenia żelazo Fe^{2+} do formy Fe^{3+} , dzięki czemu może zostać związane z transferryną w surowicy. Nadmiar wchłoniętego przez enterocyt żelaza jest transportowany do białka magazynującego ten pierwiastek – ferrytyny. Tam żelazo jest wbudowywane w rdzeń podjednostki ciężkiej ferrytyny (ferrytyny H), która wykazuje właściwości ferrokasydazy i przechowuje żelazo w bezpiecznej dla komórki formie (MUCKENTHALER i współaut. 2017).

HORMONY REGULUJĄCE METABOLIZM ŻELAZA

Erytropoeza to proces namnażania i różnicowania erytrocytów (czerwonych krwinek) z komórek macierzystych w szpiku kostnym kości płaskich i nasadach kości długich. Co ciekawe, w ciągu jednej sekundy powstaje około 2 milionów czerwonych krwinek, a każdy erytrocyt zawiera około 300 milionów cząsteczek hemoglobiny (Hb). Każda Hb zawiera 4 łańcuchy polipeptydowe, 4 cząsteczki hemu i 4 atomy żelaza, co oznacza, że każdy mały erytrocyt zawiera około 1,2 miliarda atomów żelaza i może związać tyleż cząsteczek tlenu. Nie trzeba

wielkiej wyobraźni, aby sobie uzmysłowić, jak ogromnym przedsięwzięciem jest synteza jednego erytrocytu, a przecież powstaje ich aż 2 miliony/s. Czy proces, tak skomplikowany i wydajny zarazem, mógł powstać w sposób przypadkowy bez udziału wyższej inteligencji? Jedni wierzą, że tak, a inni, że nie. Postęp nauki jaki dokonał się w XXI w. wcale nie ułatwia odpowiedzi na to pytanie. Co jest warte podkreślenia, 1,2 miliarda atomów żelaza musi być dostarczone do jednej komórki. Z nich później powstają erytrocyty z bezpieczną formą żelaza. Oznacza to, że żelazo musi cały czas być związane z odpowiednim białkiem, które będzie chroniło przed jego toksycznością. Oprócz wspomnianej już ferrytyny i transferryny, istnieje szereg innych białek, które wiążą żelazo w sposób bezpieczny. Przykładem mogą być białka z rodziny PCBP (ang. poly(rC)-binding proteins), których rola polega m.in. na przenoszeniu żelaza pomiędzy innymi białkami, np. pomiędzy ferrytiną (magazyn żelaza) a ferroportyną (eksporter żelaza). Oczywiście bardzo ważna jest koordynacja procesu erytropoezy z zapewnieniem odpowiedniej podaży żelaza do tego procesu. Badania ostatnich lat pokazały, że dobrze znany hormon erytropoetyna (EPO) odgrywa tu kluczową rolę. Jeżeli z jakichś powodów nie dociera odpowiednia ilość tlenu do komórek nerki, np. w czasie intensywnego wysiłku fizycznego, pobytu w wysokich górach, czy też, kiedy mamy zbyt mało czerwonych krwinek na skutek utraty krwi, aktywowanych jest szereg procesów, co w efekcie prowadzi do wzrostu syntezy EPO. Z kolei EPO stymuluje komórki szpiku kostnego (erytroblasty) do syntezy innego hormonu erytroferonu (ERFE), który, oddziałując na komórki wątrobowe, hamuje syntezę hepcydyny, hormonu odpowiedzialnego za regulację poziomu żelaza w ustroju. Spadek syntezy hepcydyny prowadzi do wzrostu wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego i jego uwalniania do krwi z magazynów takich jak wątroba. Mechanizm ten zapewnia odpowiednią podaż żelaza do erytropoezy (Ryc. 1). Proces ten jest oczywiście bardziej skomplikowany niż tutaj opisano, bo przykładowo wzrost stężenia żelaza we krwi będzie inicjować sygnał, który spowoduje spadek syntezy EPO. Wynika to z faktu, że na powierzchni niektórych komórek, w tym erytroblastów, komórek śródmiąższowych nerki odpowiedzialnych za syntezę EPO, czy hepatocytów syntetyzujących hepcydynę, występuje receptor transferrynowy 2 (ang. transferrin receptor 2, Tfr2) który uważany jest za czujnik stężenia żelaza we krwi. Wysokie stężenie żelaza we krwi aktywuje Tfr2, co prowadzi do wzrostu syntezy hepcydyny i spadku syntezy

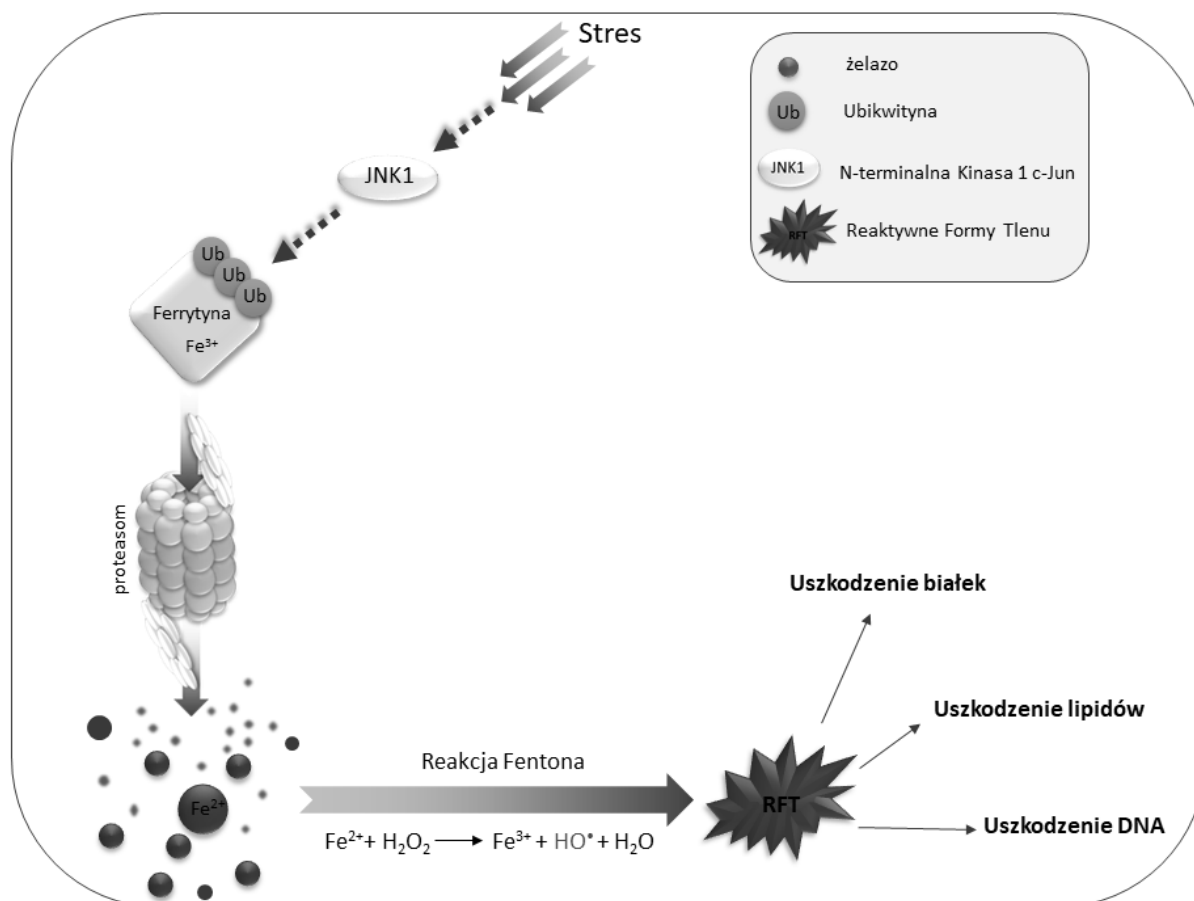
wysiłku nie jest do końca jasne. Wysokie stężenie żelaza we krwi wiąże się z większą generacją cytokin prozapalnych w czasie długotrwałego wysiłku. Przykładowo, badając maratończyków wykazaliśmy, że powysiłkowe stężenie cytokin prozapalnych, takich jak folistatyno-podobne białko 1 (FSTL-1) i IL-6, korelowało z wyjściowymi stężeniami żelaza i ferrytyny we krwi (MIESZKOWSKI i współaut. 2020). Obserwacje te potwierdzają wyniki badań *in vitro* o prozapalnym oddziaływaniu żelaza. Z kolei nadmierna aktywność fizyczna i stymulacja procesów zapalnych prowadzi do przetrenowania, co również wiąże się z niedoborem żelaza. Niskie stężenie ferrytyny, jak i niedokrwistość z niedoboru żelaza są markerami przetrenowania.

Badając starsze kobiety wykazano, że 12-tygodniowy trening Nordic walking spowodował obniżenie zasobów żelaza w organizmie, co z kolei wiązało się ze spadkiem stężenia produktów wolnorodnikowe-

go uszkodzenia białek i lipidów. Wyniki tych badań sugerują, że jedną z istotnych zmian adaptacyjnych do treningu zdrowotnego jest zmiana w metabolizmie żelaza polegająca na obniżeniu jego zasobów (KORTAS i współaut. 2017). W związku z tym powstaje kolejne pytanie: jakie będą konsekwencje zwiększenia puli zmagazynowanego żelaza w naszych tkankach, co, jak widać, może być spowodowane brakiem aktywności fizycznej.

TOKSYCZNE ODDZIAŁYWANIE ŻELAZA

Do zrozumienia toksyczności żelaza nie wystarczy sama chemia, potrzebna jest też wiedza biologiczna. Żelazo, w każdej komórce czy płynie ustrojowym, jest związane ze specyficznymi białkami, które, oprócz innych funkcji, chronią żelazo przed reakcjami, których produktami będą reaktywne



Ryc. 2. Stres stymuluje produkcję zależnych od żelaza wolnych rodników. W warunkach stresu (psychicznego, osmotycznego, oksydacyjnego i innych) dochodzi do aktywacji kinaz białkowych aktywowanych stresem (JNK) co prowadzi do zwiększonej degradacji ferrytyny i uwolnienia tam zmagazynowanego żelaza. Wzrost stężenia wolnego żelaza prowadzi do produkcji reaktywnych form tlenu (wolnych rodników) co może skutkować uszkodzeniem struktur komórkowych i uruchomić proces chorobowy. Rycina została zaprojektowana przy użyciu zasobów portalu Freepik.com

formy tlenu. W komórce żelazo jest magazynowane przez ferrytynę. Ferrytyna chroni komórkę przed reakcjami redoks i utlenia Fe^{2+} do Fe^{3+} , co z kolei warunkuje jego magazynowanie oraz chroni przed toksycznością, bo przecież to Fe^{2+} uczestniczy w reakcji Fentona (Ryc. 2). Z kolei we krwi żelazo jest transportowane przez białko zwane transferryną, która, podobnie jak ferrytyna, chroni je przed reakcjami redoks oraz transportuje z przewodu pokarmowego, wątroby i innych narządów do komórek, manifestujących potrzebę zwiększenia zasobów tego pierwiastka. Badania przeprowadzone na hodowlach komórkowych wykazały, że w warunkach szeroko pojętego stresu ferrytyna może ulegać degradacji. Wówczas dochodzi do uwalniania żelaza i wzrostu produkcji zależnych od żelaza wolnych rodników, co też ma miejsce w mięśniach szkieletowych w czasie wysiłku. Z kolei, w niektórych stanach patologicznych transferryna we krwi nie jest w stanie wiązać w całości obecnego tam żelaza, co powoduje wzrost puli żelaza niezwiązanego z transferryną (ang. non transferrin bound iron). Te i inne badania jasno wskazują, że zmagazynowane żelazo nie jest bezpieczne, a ograniczenie tej puli żelaza może dawać korzyści zdrowotne.

ZWIEKSZONE ZASOBY ŻELAZA A CHOROBY

Określenie, kiedy mamy do czynienia z nadmiarem żelaza nie jest tak oczywiste jak w przypadku niedoboru. Przyjmuje się, że stężenie ferrytyny poniżej 12 ng/ml świadczy o niedoborze żelaza, z kolei górna granica normy dla ferrytyny wynosi około 200–300 ng/ml. Kontrowersje dotyczące górnej wartości normy dla ferrytyny wynikają z tego, że wiele badań klinicznych wykazało, iż ryzyko licznych chorób, takich jak np. cukrzyca, chorób serca i innych, znacznie rośnie u osób, u których stężenie ferrytyny przekracza wartość 100–150 ng/ml. Flebotomia, znana od wieków metoda leczenia wielu dolegliwości, wiązała się z upuszczaniem znacznych ilości krwi. Dziś jest rzadko stosowana, aczkolwiek mamy coraz więcej doniesień naukowych, które pokazują, że zmniejszenie zasobów żelaza przez upusty krwi może dać szereg korzyści zdrowotnych. Utrata krwinek czerwonych po oddaniu krwi nasila proces powstawania nowych krwinek. Konsekwencją tego jest nasilone zużycie żelaza zapasowego i spadek stężenia ferrytyny we krwi.

CHOROBY SERCA

Badania prowadzone przez 11 lat na honorowych dawcach krwi w Finlandii wykazały, że 0,7% z nich doznało zawału mięśnia sercowego. W tym samym czasie w grupie kontrolnej mężczyzn, którzy nie oddawali krwi, aż 12,5% doznało zawału. Ponadto w innych badaniach tej samej grupy naukowców wykazano, że wzrost stężenia ferrytyny w surowicy krwi o 1% zwiększa ryzyko zawału mięśnia sercowego o 4%. Przykładowo, fińscy mężczyźni ze stężeniem ferrytyny 200 ng/ml, 2–3 razy częściej zapadali na zawał niż ci, u których to stężenie wynosiło 100 ng/ml. Co ciekawe, w badaniach tych wykazano również, że wysokie stężenia cholesterolu nie było związane z większym ryzykiem chorób serca, jeżeli nie towarzyszyły temu wysokie zasoby żelaza (stężenie ferrytyny 200 ng/ml i wyższe) (SALONEN i współaut. 1994).

CUKRZYCA

Cukrzyca typu II jest chorobą ściśle związaną z upośledzonym działaniem insuliny, co określa się jako insulinooporność. Większość naszych komórek ma na swojej powierzchni receptor insulinowy, do którego przyłączenie insuliny inicjuje sygnał wewnątrzkomórkowy, w konsekwencji czego dochodzi do aktywowania szeregu szlaków sygnałowych i zmian metabolizmu komórkowego. Okazuje się, że nadmierne nagromadzenie żelaza zapasowego i również tego w ferrytynie, upośledza działanie insuliny. Potwierdzeniem tych obserwacji są badania populacyjne, które wykazały, że osoby z wysokim stężeniem ferrytyny w surowicy wykazują większą insulinooporność (TUOMAINEN i współaut. 1997). Ponadto wykazano, że upuszczanie krwi zmniejsza insulinooporność i ryzyko rozwoju cukrzycy typu II. Co ciekawe, badania na zwierzętach wykazały, że osłabienie sygnału od receptora insulinowego prowadzi do zaburzenia metabolizmu żelaza, manifestującego się jego nadmierną akumulacją w mięśniach szkieletowych (HALON-GOLABEK i współaut. 2018).

NOWOTWORY

Badania populacyjne wykazały związek pomiędzy wysokim stężeniem żelaza i ferrytyny we krwi a ryzykiem choroby nowotworowej (SELBY i FRIEDMAN 1988, STEVENS 1990). Z kolei ZACHARSKI i współaut. (2008) dowiedli, że zmniejszanie ilości zmagazynowanego żelaza poprzez regularne upusty krwi obniżyło częstość występowania choroby nowotworowej w badanej kohorcie niemal o 40%.

CHOROBY ZAKAŻNE

Istnieje bardzo wiele badań *in vitro* i *in vivo*, które wykazują, że wiele bakterii posiada wyspecjalizowane mechanizmy pozyskiwania żelaza od zainfekowanego orga-

nizmu oraz, że ograniczenie dostępu żelaza znacznie spowalnia ich wzrost. Badania na zwierzętach udowodniły, że liczba chorobotwórczych bakterii, potrzebna do wywołania choroby znacznie spada, gdy zwierzę było suplementowane żelazem. Natomiast u ludzi suplementowanych preparatami żelazowymi (co często ma miejsce w praktyce sportowej) znacznie rosła podatność na infekcje bakteryjne (WEINBERG 2009). Skutki infekcji wirusowych są również potęgowane przez żelazo. Przykładowo, uszkodzenie wątroby przez wirusa zapalenia wątroby typu C, jak i ryzyko zgonu rośnie u ludzi z nadmierną ilością żelaza w wątrobie (FUJITA i współaut. 2007). W innych badaniach wykazano, że śmiertelność pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 korelowała z zaso-
bami żelaza (MCDERMID i współaut. 2007).

PODSUMOWANIE

Żelazo można porównać do tlenu – jest ono dla nas niezbędne, ale w zbyt dużych ilościach może być toksyczne czy wręcz zabójcze. W pracy tej przedstawiono tylko wybrane badania dotyczące toksyczności żelaza. Biorąc pod uwagę liczbę prac badawczych i różnorodność modeli doświadczalnych z całą pewnością możemy powiedzieć, że żelazo jest toksyczne i czas najwyższy, aby każdy z nas miał pewność, że jego metabolizm żelaza jest prawidłowy i nie stwarza zagrożenia dla zdrowia i życia. Wielu chorób wywołanych m.in. nadmierną akumulacją żelaza nie da się cofnąć, kiedy choroba już się rozwinie. Co możemy zrobić, aby zadbać o prawidłowy metabolizm żelaza? Możemy (1) być dawcami krwi, (2) zmniejszyć spożycie żelaza hemowego (pokarmów mięsnych), które jest dobrze wchłaniane, (3) zwiększyć aktywność fizyczną do minimum 30 min. dziennie, (4) zwiększyć spożycie naturalnych inhibitorów wchłaniania żelaza, które występują w roślinach, np. kurkumy, czarnej herbaty, roślin zielonych i wielu innych. Niezwykle ważne jest również, aby regularnie robić badania krwi (morfologię) wraz ze stężeniem żelaza i ferrytyny. Te proste badania pozwolą na stwierdzenie, czy nie dochodzi w naszym organizmie do akumulacji żelaza, co pozwoli śledzić zmiany w jego metabolizmie, jeżeli badania te będą wykonywane regularnie (raz w roku).

Streszczenie

Większość ludzi zdaje sobie sprawę jak niebezpieczny jest niedobór żelaza, którego następstwem może być niedokrwistość, spadek wydolności umysłowej i fizycznej. Z kolei niewiele osób wie, jak niebezpieczny może być nadmiar żelaza. W pracy tej w bardzo skróty sposób przedstawiamy zarys metabolizmu żelaza oraz wyjaśniliśmy, jak jego nadmierna akumulacja może wpływać na

stan naszego zdrowia.

LITERATURA

- ANDREWS N. C., 1999. *Disorders of iron metabolism*. N. Engl. J. Med. 341, 1986-1995.
- BAKER R. D., GREER F. R., THE COMMITTEE ON NUTRITION, 2010. *Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age)*. Pediatrics 126, 1040-1050.
- BEARD J. L., 2008. *Why iron deficiency is important in infant development*. J. Nutr. 138, 2534-2536.
- CHIFMAN J., LAUBENBACHER R., TORTI S. V., 2014. *A systems biology approach to iron metabolism*. Adv. Exp. Med. Biol. 844, 201-25.
- FUJITA N., SUGIMOTO R., URAWA N., ARAKI J., MIFUJI R., YAMAMOTO M., HORIKE S., TANAKA H., IWASA M., KOBAYASHI Y., ADACHI Y., KAITO M., 2007. *Hepatic iron accumulation is associated with disease progression and resistance to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C*. J. Gastroenterol. Hepatol. 22, 1886-1893.
- GANZ T., 2018. *Iron and infection*. Int. J. Hematol. 107, 7-15.
- GANZ T., NEMETH E., 2012. *Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis*. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2, doi: 10.1101/cshperspect.a011668.
- HALON-GOLABEK M., BORKOWSKA A., KACZOR J. J., ZIOLKOWSKI W., FLIS D. J., KNAP N., KASPERUK K., ANTOSIEWICZ J., 2018. *hmSOD1 gene mutation-induced disturbance in iron metabolism is mediated by impairment of Akt signalling pathway*. J. Cachexia Sarcopen. Muscle 9, 557-569.
- IANNOTTI L. L., TIELSCH J. M., BLACK M. M., BLACK R. E., 2006. *Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks*. Am. J. Clin. Nutr. 84, 1261-1276.
- KIM J., WESSLING-RESNICK M., 2014. *Iron and mechanisms of emotional behavior*. J. Nutr. Biochem. 25, 1101-1107.
- KORTAS J., KUCHTA A., PRUSIK K., PRUSIK K., ZIEMANN E., LABUDDA S., CWIKLIŃSKA A., WIECZOREK E., JANKOWSKI M., ANTOSIEWICZ J., 2017. *Nordic walking training attenuation of oxidative stress in association with a drop in body iron stores in elderly women*. Biogerontology 18, 517-524.
- LIPINSKI P., STARZYŃSKI R., GAJOWIAK A., STARON R., STYS A., 2014. *Metabolizm żelaza - Stan wiedzy 2014*. Kosmos 63, 299-308.
- MCDERMID J. M., JAYE A., VAN DER LOEFF M. F. S., TODD J., BATES C., AUSTIN S., JEFFRIES D., AWASANA A. A., WHITTLE H. C., PRENTICE A. M., 2007. *Elevated iron status strongly predicts mortality in West African adults with HIV infection*. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 46, 498-507.
- MCKIE A. T., MARCIANI P., ROLFS A., BRENNAN K., WEHR K., BARROW D., MIRET S., BOMFORD A., PETERS T. J., FARZANEH F., HEDIGER M. A., HENTZE M. W., SIMPSON R. J., 2000. *A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation*. Mol. Cell 5, 299-309.
- MIESZKOWSKI J., STANKIEWICZ B., KOCHANOWICZ A., NIESPODZIŃSKI B., BORKOWSKA A., ANTOSIEWICZ J., 2020. *Effect of ischemic preconditioning on marathon-induced changes in serum exerkine levels and inflammation*. Front. Physiol. doi.org/10.3389/fphys.2020.571220.

- MILTO I. V., SUHODOLO I. V., PROKOPIEVA V. D., KLIMENTEVA T. K., 2016. *Molecular and Cellular Bases of Iron Metabolism in Humans*. Biochemistry 81, 549-564.
- MUCKENTHALER M. U., RIVELLA S., HENTZE M. W., GALY B., 2017. *A red carpet for iron metabolism*. Cell 168, 344-361.
- OPPENHEIMER S. J., 2001. *Iron and its relation to immunity and infectious disease*. J. Nutr. 131, 616S-633S; discussion 633S-635S.
- POOTRAKUL P., KITCHAROEN K., YANSUKON P., WASI P., FUCHAROEN S., CHAROENLARP P., BRITTENHAM G., PIPPAARD M. J., FINCH C. A., 1988. *The effect of erythroid hyperplasia on iron balance*. Blood 71, 1124-1129.
- SALONEN J. T., NYSSONEN K., SALONEN R., 1994. *Body iron stores and the risk of coronary heart disease*. N. Engl. J. Med. 331, doi: 10.1056/NEJM199410273311714; author reply, doi: 10.1056/NEJM199404213301604.
- SELBY J. V., FRIEDMAN G. D., 1988. *Epidemiologic evidence of an association between body iron stores and risk of cancer*. Int. J. Cancer 41, 677-682.
- SŁOMKA A., ZEKANOWSKA E., PIOTROWSKA K., KWAPISZ J., 2012. *Metabolizm żelaza z zagadnieniami matczyno- płodowego krążenia żelaza*. Post. Hig. Med. Dosw. 66, 876-887.
- STEVENS R. G., 1990. *Iron and the risk of cancer*. Med Oncol Tumor Pharmacother. 7, 177-181.
- TUOMAINEN T. P., NYSSONEN K., SALONEN R., TERVAHAUTA A., KORPELA H., LAKKA T., KAPLAN G. A., SALONEN J. T., 1997. *Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men*. Diabet. Care 20, 426-428.
- WANG M., 2016. *Iron deficiency and other types of anemia in infants and children*. Am. Fam. Physician. 93, 270-278.
- WARD R. J., CRICHTON R. R., TAYLOR D. L., DELLA CORTE L., SRAI S. K., DEXTER D. T., 2011. *Iron and the immune system*. J. Neural Transm. 118, 315-328.
- WEINBERG E. D., 2009. *Iron availability and infection*. Biochim. Biophys. Acta 1790, 600-605.
- ZACHARSKI L. R., CHOW B. K., HOWES P. S., SHAMAYEVA G., BARON J. A., DALMAN R. L., MALENKA D. J., OZAKI C. K., LAVORI P. W., 2008. *Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial*. J. Natl. Cancer Inst. 100, 996-1002.

KOSMOS Vol. 69, 4, 757-764, 2020

ANDŻELIKA BORKOWSKA, JĘDRZEJ ANTOSIEWICZ

Department of Bioenergetics and Physiology of Exercise, Medical University of Gdańsk, 1 Dębinki Str., 80-211 Gdańsk, E-mail: andzelika.borkowska@gumed.edu.pl, jant@gumed.edu.pl

IRON – FRIEND THAT COULD BE TOXIC

Summary

Most people are aware of the danger of iron deficiency, which can result in anemia, and decline in mental and physical performance. In turn, few people know how dangerous excess of iron can be. In this work, we present a very brief overview of iron metabolism and how its excessive accumulation can affect our health.

Key words: exercise, iron-diseases, oxidative stress

Andżelika Borkowska ukończyła studia na specjalizacji Dietetyka w sporcie na Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu im. Jędrzeja Śniadeckiego w Gdańsku. Doktorat z dziedziny nauk medycznych uzyskała w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Jest współautorem 12 publikacji indeksowanych przez Web of Science, kierowała 2 grantami badawczymi finansowanymi przez MNiSW oraz NCN. Badania dotyczyły roli żelaza w indukcji stresu oksydacyjnego w warunkach hiperhomocysteinemii.

Jędrzej Antosiewicz jest absolwentem Akademii Wychowania Fizycznego w Gdańsku uczniem profesora Jerzego Popinigisa. Odbił liczne staże naukowe w tym we Włoszech, Japonii i USA. Jest autorem ponad 80 publikacji w międzynarodowych czasopismach naukowych. Jego zainteresowania badawcze skupione są na roli stresu i wysiłku fizycznego w indukcji zmian w metabolizmie żelaza i witaminy D. Z zamiłowania jest biegaczem; w sumie przebiegł siedem maratonów i jeden półmaraton.