

Kombinace hemového a nehemového železa: detailní pohled na jejich synergii, biologii a význam podle nových in vitro dat

Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Kombinace hemového a nehemového železa představuje perspektivní přístup, jenž může překonávat limity běžných nehemových doplňků železa. Nová in vitro data ukazují, že takové formulace nejen zvyšují absorpci železa, ale také stabilizují integritu střevní bariéry, což je významné z hlediska jejich bezpečnosti a tolerance. Současně aktivují obě hlavní transportní dráhy železa, DMT1 i HCP1, a podporují intracelulární metabolické procesy prostřednictvím feritinu a ferroportinu. Tyto synergické účinky vysvětlují výrazně vyšší biologickou dostupnost kombinovaných přípravků ve srovnání s tradičními formami solí. Aktuální zjištění naznačují, že kombinované hemové a nehemové železo by mohlo představovat slibnou strategii suplementace, zejména u pacientů se zvýšenými nároky na železo nebo s poruchami jeho vstřebávání.

Klíčová slova: hemové železo, nehemové železo, absorpce železa, střevní bariéra, metabolismus.

Combined heme and nonheme iron: a detailed perspective on their synergy, biology, and significance based on new in vitro evidence

Combining heme and nonheme iron represents a promising strategy capable of overcoming the limitations of conventional nonheme iron supplements. New in vitro evidence demonstrates that such formulations not only enhance iron absorption but also preserve and stabilise intestinal barrier integrity, supporting improved safety and tolerability. They concomitantly activate both major iron transport pathways, DMT1 and HCP1, while promoting intracellular metabolic handling through ferritin and ferroportin. These synergistic mechanisms explain the significantly higher bioavailability observed with combined formulations compared with traditional soluble iron salts. The recent findings suggest that combined heme and nonheme iron may provide an optimal supplementation approach, particularly for individuals with increased iron demands or impaired iron absorption.

Key words: heme iron, nonheme iron, intestinal absorption, intestinal barrier integrity, metabolism.

Úvod

Železo zůstává zásadním prvkem lidské biologie, především díky své roli v transportu kyslíku, buněčném dýchání, energetickém metabolismu a řadě enzymatických procesů, které zasahují do imunity, růstu, neurologického vývoje i integrity tkání (1–3). Nedostatek železa a anémie z nedostatku železa přitom představují nejčastější nutriční deficit globálně, s odhadovaným výskytem až okolo 30 % populace (1). Patofyziologie deficitu a anémie je přitom komplexní a zahrnuje nejen snížený příjem či ztráty, ale také nedostatečnou absorpci. Často

je tak řešení skryto právě ve střevě – v místě, kde se o dostupnosti či nedostupnosti železa rozhoduje.

Ačkoli se železo ve stravě vyskytuje ve dvou základních formách, hemové a nehemové, jejich biologické chování a využitelnost se dramaticky liší. Hemové železo, přirozeně přítomné v masu, je absorbováno jako intaktní komplex prostřednictvím transportéru HCP-1 (4), což mu poskytuje výraznou výhodu – je téměř nezávislé na pH, nemusí být redukováno a uniká interakcím s běžnými nutričními inhibitory, jako jsou polyfenoly či fytáty (4). Recentní výzkumy naznačují, že HCP-1 je

totožný s proteinem známým jako proton-dependentní transportér folátu (PCFT, SLC46A1) a jeho primární fyziologickou funkcí je transport kyseliny listové, nikoli hemu. Transport hemu prostřednictvím HCP1 byl sice experimentálně prokázán in vitro, ale má pravděpodobně jen sekundární nebo marginální význam při vysokých koncentracích hemu, nikoli za fyziologických podmínek (5). Vedle HCP-1 se předpokládá existence dalších, dosud nedostatečně charakterizovaných transportérů pro hem. Kandidáty jsou některé členy rodiny transportérů organických aniontů nebo heme-responsive proteiny, ale žádný z nich nebyl jednoznačně potvrzen jako hlavní fyziologická cesta. Významnou hypotézou je, že část hemu může být přijímána endocytózou hemoproteinových fragmentů (např. z hemoglobinu nebo myoglobinu), případně prostřednictvím méně specifických přenašečů pro hydrofobní molekuly. Hem je totiž relativně lipofilní molekula, což umožňuje jeho částečný průnik membránou i bez vysoce specifického transportéru.

Naproti tomu nehemové železo, které dominuje v rostlinné stravě, je nutné nejprve redukovat na Fe^{2+} , a teprve poté vstupuje do enterocyty pomocí transportéru DMT1. Tento mechanismus je mnohem citlivější na biochemické podmínky ve střevě i na regulaci hepcidinem, jakožto hlavním regulátorem metabolismu železa (6–8).

Z těchto fyziologických aspektů vyplývá zásadní klinické pozorování: hemové železo je mnohem lépe vstřebatelné, stabilnější a také lépe tolerované. Zásadní otázkou však zůstává, zda existuje výhodná a vědecky podložená strategie, která by dokázala využít přednosti obou forem současně. Již dlouho je znám tzv. meat factor – fenomén, kdy přítomnost hemového železa zvyšuje absorpci železa nehemového, dokonce až o 40 % (9). Není to pouze zajímavost výživového výzkumu, ale potenciálně i cesta ke vzniku optimalizovaných doplňků stravy, které by kombinací obou forem poskytl synergickou výhodu.

Právě tuto hypotézu nyní detailně podporují data recentně publikované in vitro studie, která využila 3D model střevní bariéry Caco-2 (10). Tento model, standardizovaný FDA i EMA pro testování perorální dostupnosti látek, umožňuje komplexně hodnotit nejen průnik železa přes epitel, ale také integritu střevní bariéry a aktivaci klíčových transportních mechanismů v enterocytech. Studie porovnávala tři kombinované formulace hemového a nehemového železa s komerčně dostupnými produkty obsahujícími výhradně nehemové

železo, jako je sukrosomální železo (tj. železitý ion je enkapsulován v matrici fosfolipidů a sacharózy – tzv. sukrosom) či síran železnatý. Ukázalo se, že kombinace obou forem není jen teoreticky výhodná, ale skutečně vede k odlišné biologické odpovědi na úrovni střevního epitelu (10).

Intestinální bariéra jako klíč k bezpečnosti a účinnosti suplementace

Jedním z nejzásadnějších výsledků uvedené studie bylo zjištění, že kombinované formulace významně zlepšují integritu střevní bariéry. To je velmi důležité, neboť právě narušení bariéry, zvýšená permeabilita a oxidační stres jsou nežádoucími účinky, které tradiční komerční formy obsahující soli železa často vyvolávají. Kombinované přípravky zde zvyšovaly trans-epiteliální elektrickou rezistenci (TEER), a to výrazněji než všechny testované nehemové formy. TEER je přitom citlivým ukazatelem těsnosti paracelulárních spojů.

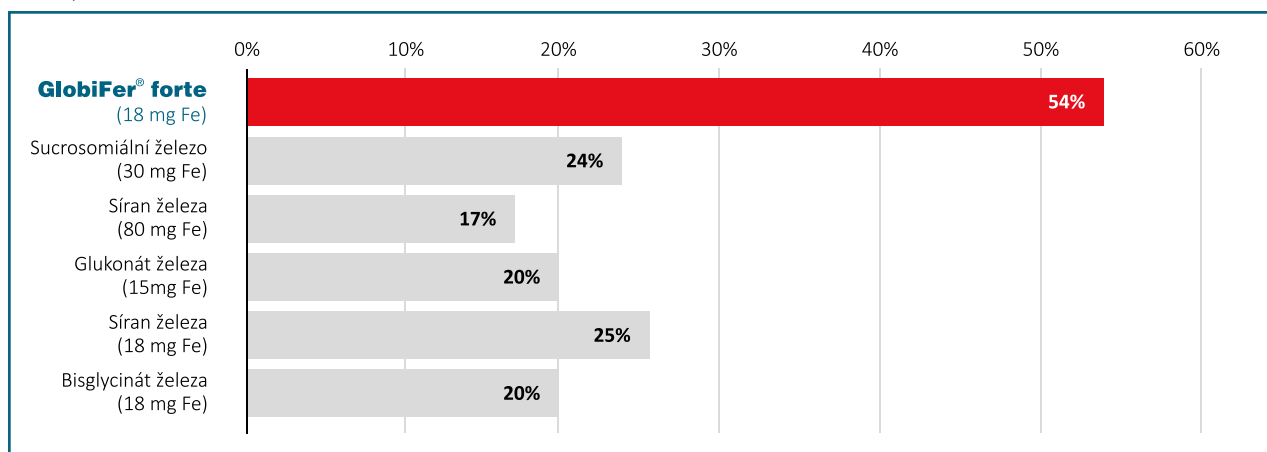
Zvýšení TEER bylo doprovázeno i nárůstem klíčových proteinů těsných spojů – okludinu, kladinu-1 a ZO-1, které jsou nezbytné pro integritu a selektivní permeabilitu střevní bariéry (11). Kombinace hemového a nehemového železa oproti všem zvoleným komparátorům v této oblasti vykazovala jednoznačně nejsilnější efekt (Obr. 1). Tyto výsledky naznačují, že kombinované formulace působí nejen jako zdroj železa, ale i jako stabilizační faktor střevního epitelu – což se může projevit lepší tolerancí při jejich podávání u pacientů citlivých na železo (10).

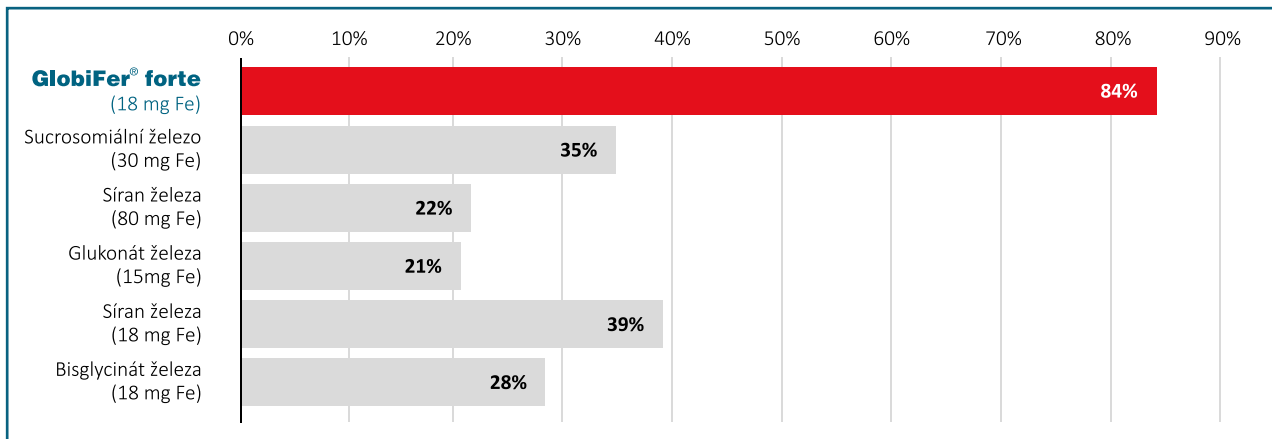
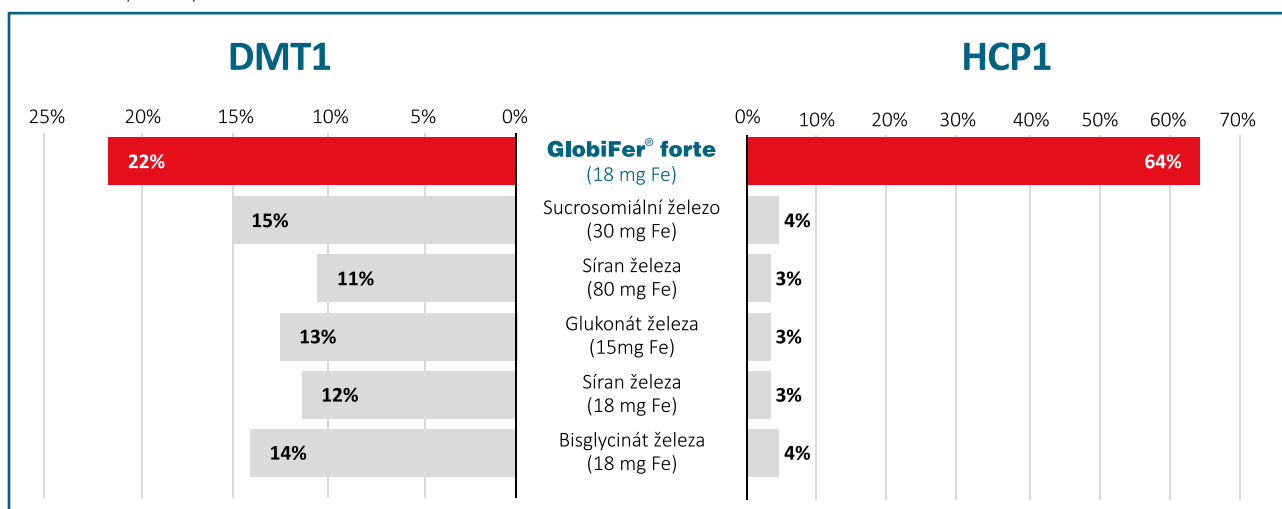
Absorpce železa: synergický účinek je potvrzen i na buněčné úrovni

Samotná absorpce železa byla ve studii hodnocena dvěma způsoby: fluorescenční analýzou průniku skrze epitel a přímým měřením celkového množství železa na bazolaterální straně. Obě metody ukázaly konzistentní výsledky: kombinované formulace měly výrazně vyšší absorpci než všechny ostatní porovnávané přípravky (10) (Obr. 2).

Nejvyšší absorpce byla pozorována u kombinace obsahující 18 mg nehemového železa, která dosáhla přibližně 83 % relativní absorpční hodnoty mezi 3. a 4. hodinou, a to s pozoruhodně stabilním profilem. Ostatní přípravky vykazovaly charakteristický vrchol kolem 4 hodin, následovaný poklesem, což naznačuje, že kombinované hemové-

Obr. 1. Doplnění zásob Fe ve formě ferritinu



Obr. 2. Vstřebávání železa přes střevní bariéru**Obr. 3.** Vazba a přenos přes DMT1 a HCP1

-nehemové železo není pouze účinně absorbováno, ale i efektivně distribuováno (10).

Tato zjištění jsou ostatně plně v souladu s výše zmíněnými efektem tzv. meat faktoru (8), tedy synergického zvýšení absorpce nehemového železa při současném podání železa hemového. Studie přináší biologické vysvětlení – kombinované formulace stimulují jak DMT1, tak HCP-1, čímž se aktivují obě absorpční dráhy současně (10) (Obr. 3).

Aktivace transportérů a intracelulární metabolismus železa

Zvýšená absorpce železa není dána jen vysokým obsahem iontů, ale především aktivací transportních a metabolických drah uvnitř enterocyty. Studie ukázala, že kombinované formulace významně zvyšují expresi DMT1, což odpovídá absorpci nehemového železa. Tato zvýšená aktivace však nebyla pozorována u čistě nehemových forem železa, a to ani u vysokých dávek síranu železnatého nebo sukrosomiálních forem (10).

Ještě výraznější byl však efekt na expresi HCP-1 – hlavního transportéru hemového železa. Je pozoruhodné, že pouze kombinované formulace vedly ke statisticky významnému zvýšení exprese tohoto transportéru. Tato skutečnost potvrzuje, že hemová složka je aktivně internalizována a využívána.

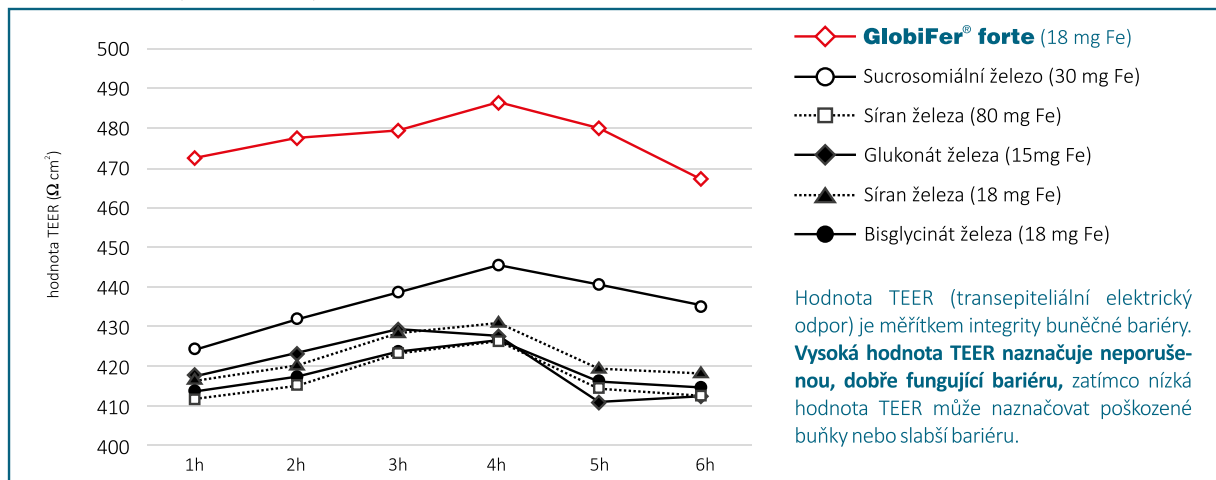
Na úrovni metabolismu byly významně zvýšeny hladiny feritinu, což ukazuje na efektivní intracelulární ukládání železa. Feritin přitom představuje nejcitlivější marker zásob železa (12), a jeho zvýšení může znamenat efektivnější doplnění zásob u pacientů s deficitem. Současné studie prokázala také zvýšenou expresi feroportinu, který je klíčový pro uvolnění železa z enterocyty do systémové cirkulace. Tato dvojí aktivace – feritinu i feroportinu – naznačuje optimální rovnováhu mezi ukládáním a distribucí železa.

Možný klinický význam: kombinace hemového a nehemového železa jako racionální strategie

Co tyto výsledky znamenají v klinickém kontextu? Především to, že kombinované formulace mohou být potenciálně účinnější při doplnění zásob železa než běžně používané nehemové přípravky. Hemové železo je nejen lépe vstřebatelné, ale také stabilnější a méně zatěžující pro střevní epitel. Pokud je navíc zkombinováno s nehemovou formou, dochází k jasnému synergickému efektu, který maximalizuje absorpci obou forem.

Zejména u pacientů, kteří trpí intolerancí tradičních solí železa, chronickými střevními záněty, malabsorpcí, těhotenstvím nebo vyšší potřebou železa, může být kombinovaná forma významným přínosem. Důležitá je také skutečnost, že studie poukazuje na lepší zachování

INZERCE

Obr. 4. Zachování integrity střevní bariéry

integrity střevní bariéry – což je důležité u osob s idiopatickými střevními záněty, gastritidou nebo jinými stavy, u nichž je sliznice citlivější.

Závěr

Nově publikovaná in vitro data přinášejí přesvědčivý důkaz, že kombinace hemového a nehemového železa má výrazně příznivější biologický profil než tradiční nehemové formy. Ukazuje se, že takto koncipované formulace nejen zvyšují absolutní množství absorbovaného železa, ale také aktivují širší spektrum transportních mechanismů, čímž efektivně využívají fyziologických možností enterocyty. Jejich schopnost stabilizovat střevní bariéru, zvyšovat hladiny klíčových proteinů těsných spojů a současně podporovat

intracelulární metabolické dráhy představuje kombinaci vlastností, která dosud nebyla u perorálně podávaných železitých přípravků běžně pozorována. Nejvyšší účinnost byla ve sledované studii zaznamenána u kombinované formulace s 18 mg nehemového železa, což naznačuje, že poměr obou forem může hrát v účinnosti významnou roli. Celkově lze říci, že kombinace hemového a nehemového železa umožňuje nejen efektivnější způsob, jak zvýšit dostupnost železa pro organismus, ale také potenciálně bezpečnější a lépe tolerovanou alternativu pro širší skupinu pacientů. Ačkoli je pro konečné klinické závěry zapotřebí potvrzení ve studiích in vivo, současné výsledky představují důležitý krok směrem k racionálnějšímu a biokompatibilnějšímu pojetí suplementace železa.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Žádné. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Kumar A, Sharma E, Marley A, et al. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022 Jan;9(1):e000759. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000759.
- Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):233-248. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32594-0.
- Gedfie S, Getawa S, Melku M. Prevalence and Associated Factors of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia Among Under-5 Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Pediatr Health.* 2022 Jul 6;9:2333794X221110860. doi: 10.1177/2333794X221110860.
- Tayal A, Kaur J, Sadeghi P, Maitta RW. Molecular Mechanisms of Iron Metabolism and Overload. *Biomedicines.* 2025 Aug 25;13(9):2067. doi: 10.3390/biomedicines13092067.
- Laftah AH, Latunde-Dada GO, Fakh S, et al. Haem and folate transport by proton-coupled folate transporter/haem carrier protein 1 (SLC46A1). *Br J Nutr.* 2009 Apr;101(8):1150-6. doi: 10.1017/S0007114508066762.
- Wallace DF. The Regulation of Iron Absorption and Homeostasis. *Clin Biochem Rev.* 2016 May;37(2):51-62.
- Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int.* 2017 Jun;21 Suppl 1(Suppl 1):S6-S20. doi: 10.1111/hdi.12542.
- Ginzburg YZ. Hepcidin-ferroportin axis in health and disease. *Vitam Horm.* 2019;110:17-45. doi: 10.1016/bs.vh.2019.01.002.
- Kalman D, Hewlings S, Madelyn-Adjei A, Ebersole B. Dietary Heme Iron: A Review of Efficacy, Safety and Tolerability. *Nutrients.* 2025 Jun 27;17(13):2132. doi: 10.3390/nu17132132.
- Parini F, Galla R, Mulè S, et al. Improved Iron Uptake and Metabolism Through Combined Heme and Non-Heme Iron Supplementation: An In Vitro Study. *Biomedicines.* 2025 Dec 24;14(1):43. doi: 10.3390/biomedicines14010043.
- Krug SM, Schulzke JD, Fromm M. Tight junction, selective permeability, and related diseases. *Semin Cell Dev Biol.* 2014 Dec;36:166-76. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.09.002.
- Garcia-Casal MN, Pasricha SR, Martinez RX, et al. Serum or plasma ferritin concentration as an index of iron deficiency and overload. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 May 24;5(5):CD011817. doi: 10.1002/14651858.CD011817.pub2.