

LIDHJA MIDIS OBEZITETIT DHE DEFICIENCËS SË HEKURIT, EFEKTI I HUMBJES SË PESHËS NË STATUSIN E HEKURIT NË ORGANIZËM

Shqiponjë Morina¹, Idriz Trolli¹, Miranda Hoti²

¹ Doktor i Mjekësisë, ² Specialist i Hematologjisë

Abstrakti

Obeziteti dhe mungesa e hekurit janë sfida të rëndësishme shëndetësore, me prevalencë mjaft të lartë në nivel global. Përderisa obeziteti rrit rrezikun për një gamë të gjerë sëmundjesh kronike, mungesa e hekurit është deficieti më i shpeshtë i mikronutrientëve, duke çuar në anemi sideropenike. Studime të shumta kanë identifikuar një lidhje të qartë midis obezitetit dhe nivelit të ulët të hekurit, ku mekanizmi kryesor mendohet të jetë inflamacioni kronik i shkallës së ulët dhe rritja e niveleve të hepcidinës, që redukton absorbimin dhe përdorimin e hekurit nga organizmi. Evidencat tregojnë se humbja e peshës, qoftë me dieta hipokalorike, aktivitet fizik apo kirurgji bariatrike, mund të ulë inflamacionin, të reduktojë nivelet e hepcidinës dhe të përmirësojë statusin e hekurit.

Materiali dhe metodologjia

Ky punim është realizuar si rishikim i literaturës duke grumbulluar të dhëna nga hulumtime shkencore të publikuara në bazat e të dhënave si: PubMed, Scopus, The Lancet dhe Google Scholar duke shfrytëzuar fjalët kyçe në gjuhën angleze si: obeziteti, deficiencia e hekurit, hepcidina dhe inflamacioni kronik. Janë përzgjedhur artikuj studimor, rishikime dhe meta-analiza që kanë përshkruar mekanizmat e lidhjes midis obezitetit dhe mungesës së hekurit, si dhe ndryshimet në parametrat e hekurit pas humbjes së peshës. Qëllimi i këtij punimi është të shqyrtojë mekanizmat biologjik që lidhin obezitetin me deficiencën e hekurit, duke u fokusuar

te roli i inflamacionit kronik të shkallës së ulët. Gjithashtu, synohet të analizohen të dhënat shkencore mbi efektin e humbjes së peshës në përmirësimin e statusit të hekurit tek individët me mbipeshë dhe obezitet.

Hyrja

Obeziteti dhe deficiencia e hekurit janë probleme globale shëndetësore që prekin miliarda njerëz në gjithë botën. Përderisa mbipeshja dhe obeziteti janë faktorët kryesor të rrezikut për shumë sëmundje kronike si p.sh.: sëmundjet kardiovaskulare, diabeti, disa lloje të sëmundjeve malinje etj..., mungesa e hekurit (hipoferremia) është mungesa më e shpeshtë e vetëm një mikronutrienti në nivel global.

Mungesa e patrajtuar e hekurit mund të shkaktojë anemi sideropenike - një problem shëndetësor mjaft i rëndë që shfaqet në formën e lodhjes, uljes së produktivitetit të jetës, dhe shëndet të dobët të nënave sidomos tek gratë shtatzëna. Prova të shumta mbështesin ekzistencën e një lidhjeje midis obezitetit dhe mungesës së hekurit në organizëm. Besohet se nivelet e hepcidinës dhe inflamacioni kronik i shkallës së ulët luajnë rol kyç në ndërlidhjen mes obezitetit dhe hipoferremisë. [1]

Një studim shkencor i kryer në vitin 1962 nga Wenzel dhe bashkautorët, ishte i pari studim që raportoi për nivele më të ulëta të hekurit në serum tek adoleshentët obezë në krahasim me ata jo-obezë. Edhe pse duket jo e logjikshme të ketë mungesë hekuri në një situatë me tepriçë kalorish dhe lëndësh ushqyese, për dekada me radhë janë vërejtur përqendrime më të ulëta të hekurit

në serum tek pacientët me BMI të lartë. [2] Një studim tjetër është kryer në vitin 2015 nga Zhao dhe bashkautorët, meta-analizë e 26 hulumtimeve cross sectional dhe case control, ku janë përfshirë 13,393 individë me mbipeshë dhe obezitet dhe 26,621 individë jo-mbipeshë. Nga ky studim ka rezultuar se përqendrimi i hekurit në serum dhe përqindja e ngopjes së transferrinës ishin dukshëm të ndryshme në popullatën mbipeshë/obeze krahasuar me popullatën me peshë normale. [3]

HEPCIDINA DHE HOMEOSTAZA E HEKURIT

Rregullatori kryesor i homeostazës së hekurit në trup është Hepcidina - gjë të cilën e arrin përmes një mekanizmi feedback negativ. Hepcidina, një hormon peptid i vogël, sintetizohet kryesisht në mëlçi dhe prodhohet në nivele të ulëta edhe në organet e tjera si p.sh.: indi adipoz. Ky hormon kontrollon transportin e hekurit në qarkullim të gjakut prej enterociteve intestinale, prej makrofagëve që riciklojnë eritrocitet dhe prej hepatociteve, duke u lidhur për Ferroportinën dhe duke nxitur internalizimin dhe degradimin e saj në lizosome. Në rast të rritjes së niveleve të Hepcidinës, absorbimi i hekurit nga zorra e hollë zvogëlohet, dhe për këtë arsye koncentrimi i hekurit në serum bie. Përveç kësaj, hepcidina ngadalëson lirimin e hekurit të ricikluar nga makrofagët gjatë eritrolizës, dhe mobilizimin e hekurit nga rezervat në mëlçi apo në shpirtkë. Në të kundërtën, ulja e niveleve të hepcidinës e nxit disponueshmërinë e hekurit dhe nxit proceset e absorbimit dhe eksportimit të hekurit në qarkullim të gjakut. [1] [4]

Ngarkesa me hekur dhe gjendjet inflamatore stimulojnë transkriptimin e hepcidinës për të parandaluar mbingarkesën me hekur. Citokinat pro-inflamatore të lira gjatë inflamacionit stimulojnë ekspresionin e hepcidinës me qëllim që të limitohet furnizimi i mikroorganizmave patogjenë me hekur në raste infeksioni. Por kjo gjithashtu çon në hipoferremi dhe eritropoezë të kufizuar për shkak të mungesës së hekurit në rastet e sëmundjeve inflamatore kronike. Për shkak se obeziteti shoqërohet me inflamacion kronik të shkallës së ulët, shumë studime vërtetojnë se këtu qëndron çelësi i arsyesimit të pranisë së hipoferremisë tek personat obezë.

Kur merret nga ushqimi, hekuri është më shpesh në formën e tij të oksiduar Fe 3+ (hekuri ferrik) dhe si i tillë nuk absorbohet

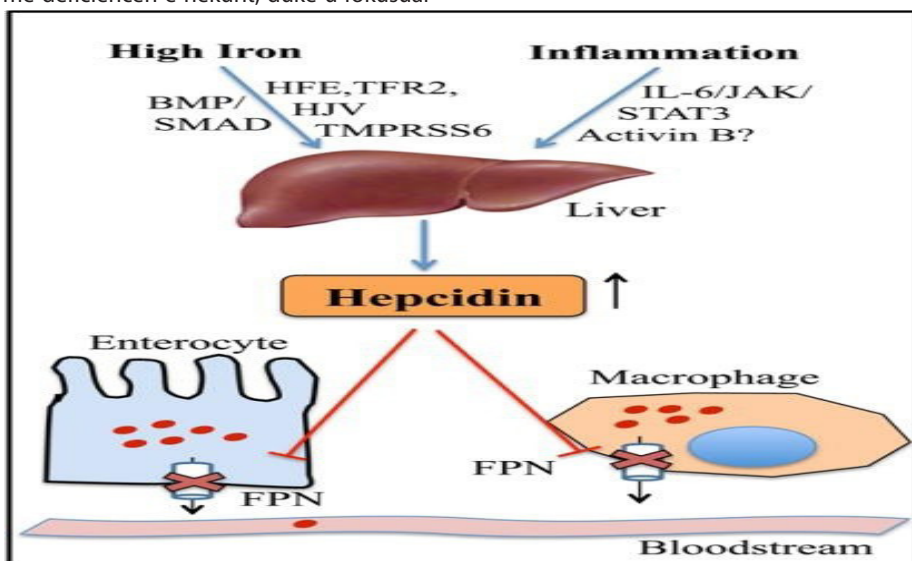


Figura 1. Mekanizmi i nxitjes së prodhimit të hepcidinës në gjendje inflamatore dhe rezultati në degradimin e ferroportinës. Hepcidina rregullon nivelet plazmatike të hekurit duke u lidhur me ferroportinën, gjë që internalizon dhe degradon ferroportinën, dhe rrjedhimisht bllokohet eksporti qelizor i hekurit. (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5977983/>)

lehtësisht nga enterocitet. Për këtë arsye në sip. e zorrës së hollë (duoden) hekuri ferrik reduktohet dhe kalon nga forma ferrike Fe^{3+} në formën ferroze Fe^{2+} (forma e reduktuar) me ndihmën e enzimave ferrireduktuese (Duodenal cytochrome b). Fe^{2+} pastaj transportohet brenda enterocitit përmes membranës apikale me ndihmën e DMT (Divalent Metal Transporter 1). Brenda qelizës, hekuri mund të: 1. Përdoret direkt për procese intrinsike metabolike, 2. Ruhet si rezervë në formë të Ferritinës, ose 3. Eksportohet në qarkullimin e gjakut përmes membranës bazolaterale me ndihmën e Ferroportinës. [5]

OBEZITETI DHE INFLAMACIONI KRONIK I SHKALLËS SË ULËT

Obeziteti shoqërohet me inflamacion kronik të shkallës së ulët. [6] Disa citokina pro-inflamatore sekretohen nga indet adipoze, duke përfshirë IL-6 dhe TNF- α . Në fakt, rreth 1/3 e IL-6 lirohet në qarkullim nga indi adipoz. Mekanizmi kryesor që lidh

obezitetin me deficiencën e hekurit është inflamacioni sistematik i shkallës së ulët, që vërehet tek njerëzit me obezitet. [7]

Tek njerëzit me mbipeshë dhe obezitet, nivelet në serum të hepcidinës dhe IL-6 janë dukshëm më të larta sesa tek ata me peshë normale. Hepcidina, e cila sintetizohet në mëlçi, stimulohet nga citokinat pro-inflamatore siç është interleukina 6 (IL-6).

Një studim i kohëve të fundit ka raportuar se gratë mbipeshë dhe obeze me adipozitet qendror kishin rezultuar me nivele më të larta të hepcidinës në serum, nivel më të lartë të inflamacionit, nivele më të ulëta të hekurit madje edhe absorbim më të ulët të hekurit kur merrnin suplemente hekuri. [8]

Propozimi i parë për një lidhje potenciale mes njerëzve me obezitet dhe niveleve të hekurit u raportua në fillim të viteve 1960. 4 dekada më vonë, një studim cross-sectional i kryer në vitin 2003 ka përshkruar një prevalencë më të lartë të deficiencës së hekurit tek fëmijët dhe adoleshentët obezë.

[9] Duke përdorur të dhënat nga National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), një studim tjetër konfirmoi se fëmijët amerikan me mbipeshë kishin dy herë më shumë gjasa që të kishin mungesë hekuri se sa fëmijët me peshë normale. [10] Gjetje të ngjashme rezultuan edhe tek të rriturit. Edhe shumë studime tjera të kryera në vitet e ardhshme raportuan për nivele dukshëm më të ulëta të hekurit në serum tek pacientët obezë krahasuar me pacientët me peshë normale. Shumica e këtyre studimeve raportuan se obeziteti mund të ndikojë negativisht në statusin e hekurit në organizëm dhe të shkaktojë mungesë të hekurit për shkak të rritjes së niveleve serike të hepcidinës si pasojë e inflamacionit kronik të shkallës së ulët. [1]

EFEKTI I HUMBJES SË PESHËS NË NIVELET E HEKURIT

Mënyra tradicionale për trajtimin e deficiencës së hekurit është marrja e suplementeve të hekurit. Mirëpo, disa studime kanë zbuluar se tek individët me mbipeshë dhe obezitet, edhe efikasiteti i suplementeve të hekurit ishte dukshëm më i ulët sesa tek pacientët me peshë trupore normale. Kjo mund të shkaktohet nga ulja e absorbimit të hekurit, e shoqëruar me nivele të larta të hepcidinës në serum që është observuar tek njerëzit me mbipeshë dhe obezitet.

Humbja e peshës me anë të dietës me energji të kufizuar dhe/ose ushtrime fizike, mund të përmirësojë hipoferreminë e lidhur me obezitetin dhe të ndihmojë rivendosjen e homeostazës në individët me mbipeshë dhe obezitet. Përveç kësaj, reduktimi i indit dhjamor shoqërohet me ndryshime në nivelet e citokinave pro-inflamatore, gjë që çon në uljen e çlirimit të hepcidinës dhe përmirësimin e niveleve të hekurit tek njerëzit me mbipeshë dhe

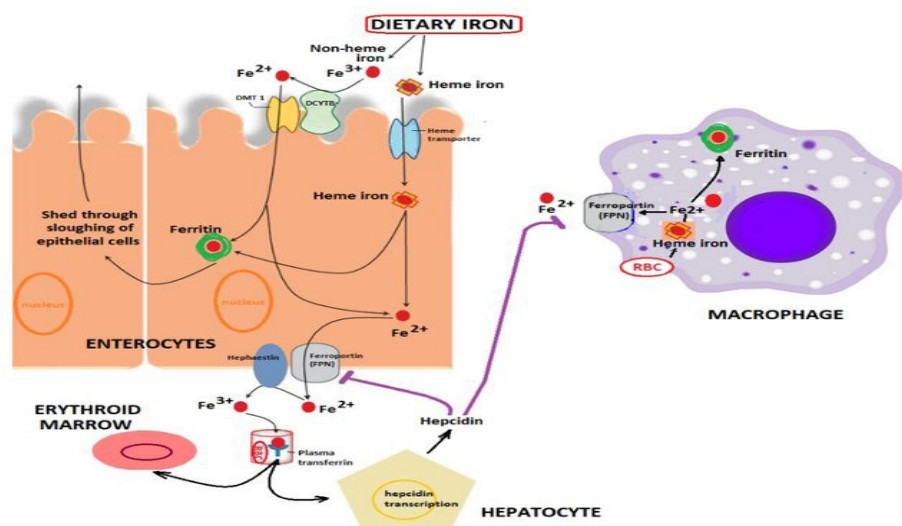


Figura 2. Përmbledhje skematike e absorbimit të hekurit në zorrë ku përfshihen enterocitet, hepatocitet, makrofaget dhe palca eritroide (Iron Supplementation Influence on the Gut Microbiota and Probiotic Intake Effect in Iron Deficiency-A Literature-Based Review <https://doi.org/10.3390/nu12071993>)

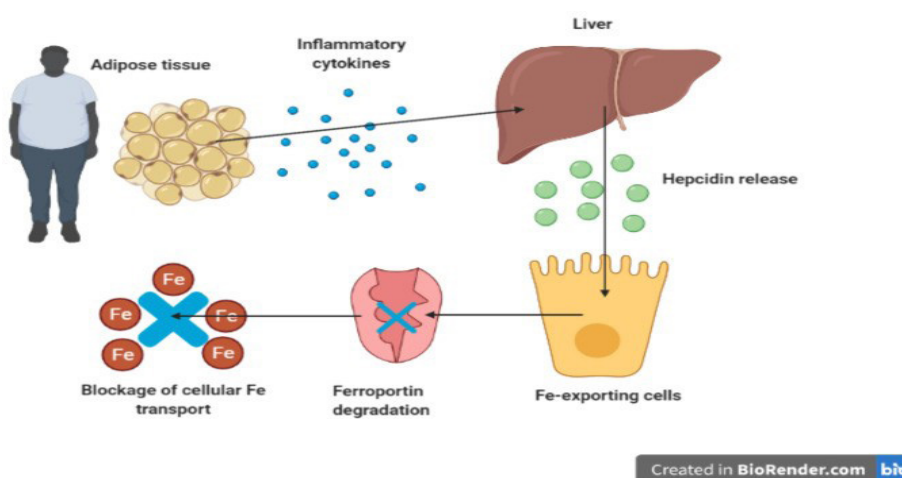


Figura 3. Roli i inflamacionit kronik me shkallë të ulët në homeostazën e hekurit. Rritja e niveleve të citokinave pro-inflamatore të lidhura me obezitetin stimulon sintezën e hepcidinës në mëlçi, e cila bllokon eksportin qelizor të hekurit përmes degradimit të ferroportinës. (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8456489/>)

obezitet. [1] [8]

Të dhëna të rëndësishme janë marrë nga studimi i ndryshimeve në homeostazën e hekurit si përgjigje ndaj humbjes së peshës. Autori Gong dhe bashkautorët raportuan një përmirësim në nivelin e hekurit në serum, me përqendrim të pandryshuara të ferritines në serum, ndërsa rritje të saturimit të transferrinës dhe përmirësimin e markerëve të inflamacionit pas intervenimit. Ngjashëm, Amato dhe bashkautorët observuan rënie të niveleve të hepcidinës në serum bashkë me rritje të absorbimit të hekurit pas një programi 6 mujor për humbje të peshës tek fëmijët. [1]

Kryesisht, të dhënat e disponueshme sugjerojnë se një mënyrë e shëndetshme e humbjes së peshës tek individët obezë shoqërohet me përmirësim të niveleve të markerëve të inflamacionit, së bashku me rivendosjen e absorbimit të hekurit nga dieta dhe rregullimi i koncentimeve të tij në serum. [11] Edhe një studim tjetër i kryer në vitin 2016 nga Cepeda Lopez dhe bashkautorët, evidentoi efektet e humbjes së indit adipoz pas kirurgjisë bariatratike në inflamacion, nivel të hepcidines në serum si dhe në absorbimin e hekurit. Pas 6 muajsh ndjekje ata raportuan se dhjami total i trupit, interleukina-6 dhe hepcidina ishin dukshëm më të ulët, ndërsa absorbimi i hekurit u rrit për 28% tek individët me mungesë hekuri. [1]

Përfundimi

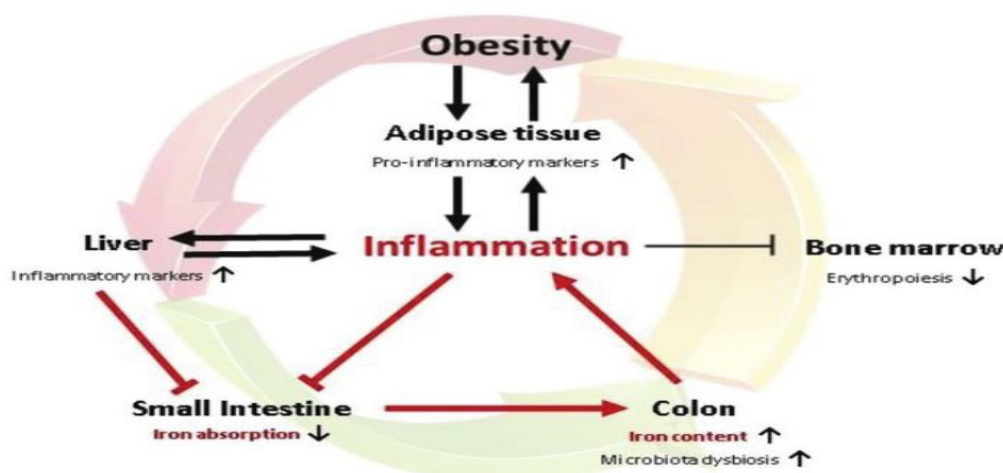


Figura 4. Cikli vicioz midis obezitetit, inflamacionit dhe nivelit të ulët të hekurit. (https://www.researchgate.net/publication/350719523_Iron_Fortification_and_Supplementation_Fighting_Anemia_of_Chronic_Diseases_or_Fueling_Obesity)

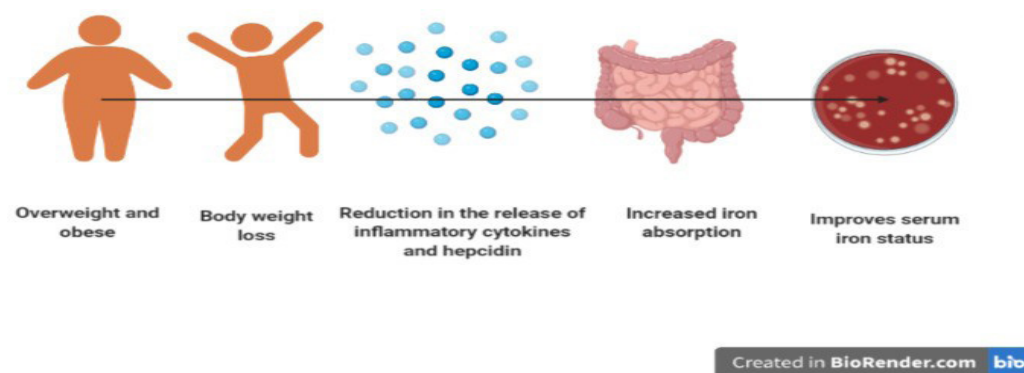


Figura 5. Efekti i humbjes së peshës trupore në nivelin e hekurit. Një humbje signifikante në peshë, tek individët obezë dhe mbipeshë mund të zvogëlojë ndjeshëm çlirim të citokinave pro-inflamatorë dhe hepcidinës, gjë që e rrit përthithjen e hekurit në zorrë të hollë dhe rrjedhimisht ngritë nivelin e hekurit në serum. (Association between obesity and iron deficiency (Review) - PMC)

Edhe pse duket paradoksale, obeziteti shoqërohet qartë me mungesën e hekurit, si pasojë e mekanizmave të ndërmjetësuar nga inflamacioni kronik dhe hepcidina. Për shkak se njerëzit obezë gjenden në një gjendje inflamatorë kronike me shkallë të ulët, citokinat inflamatorë nxisin mëllçinë që ta rrisë prodhimin e hepcidinës. Hepcidina përmes një mekanizmi feedback negativ, kur është në nivele të larta, zvogëlon absorbimin e hekurit nga zorra e hollë dhe rrjedhimisht zvogëlon eksportin e hekurit në qarkullim të gjakut - kjo shkakton hipoferreminë e lidhur me obezitet. Ndonëse suplementimi me hekur është metoda tradicionale për trajtimin e deficiencës, efikasiteti i tij tek pacientët obezë është shpesh i kufizuar për shkak të absorbimit të reduktuar. Fatmirësisht kjo është një gjë e kthyeshme sepse evidencat sugjerojnë se humbja e peshës është një strategji efektive për të përmirësuar statusin e hekurit. Kjo arrihet duke reduktuar inflamacionin, ulur nivelet e hepcidinës dhe duke rritur biodisponueshmërinë e hekurit. Këto gjetje na udhëzojnë se në situata të tilla edukimi i pacientëve që t'i përmbahen një qasjeje të integruar është tejet i rëndësishëm, dhe se duhet të hartohet plani që kombinon trajtimin e obezitetit me strategjitë për përmirësimin e furnizimit me hekur, për të arritur rezultate të qëndrueshme në shëndetin e pacientëve.

Referencat:

1. Alshwaiyat NM, Ahmad A, Wan Hassan WMR, Al-Jamal HAN. Association between obesity and iron deficiency (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(5):1268. DOI: 10.3892/etm.2021.10703.
2. Wentzel BJ, Stults HB, Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet*. 1962;2:327-328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(62\)90110-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(62)90110-1)
3. Zhao L, Zhang X, Shen Y, Fang X, Wang Y, Wang F. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(12):1081-1093. DOI: 10.1111/obr.12323.
4. Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int*. 2017;21 Suppl 1(Suppl 1):S6-S20. doi: 10.1111/hdi.12542.
5. Rusu IG, Suharoschi R, Vodnar DC, Pop CR, Socaci SA, Vulturar R, Istrati M, Moroşan I, Fărcaş AC, Kerezsi AD, et al. Iron Supplementation Influence on the Gut Microbiota and Probiotic Intake Effect in Iron Deficiency-A Literature-Based Review. *Nutrients*. 2020; 12(7):1993. <https://doi.org/10.3390/nu12071993>.
6. Ellulu M S, Patimah I, Khaza'oi H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of Medical Science*. 2017;13(4):851-63. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>.
7. Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obes Rev*. 2013 Oct;14(10):771-9. DOI: 10.1111/obr.12057 PMID: 23841713.
8. Stoffel NU, El-Mallah C, Herter-Aeberli I, Bissani N, Wehbe N, Obeid O, et al. The effect of central obesity on inflammation, hepcidin, and iron metabolism in young women. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(6):1291-1300. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0522-x>.
9. Pinhas-Hamiel O, Newfield R, Koren I, Agmon A, Lilos P, Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2003;27(3):416-418. <https://doi.org/10.1038/sj.jco.0802224>.