

Żelazo - profilaktyka niedoboru i leczenie niedokrwistości z niedoboru żelaza u niemowląt w praktyce

Iron - how to prevent iron deficiency and treat iron deficiency anaemia in infants

Agata Pleskaczyńska, Anna Dobrzańska

Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

STRESZCZENIE

Odpowiednia profilaktyka niedoboru żelaza u niemowląt z grup ryzyka tego niedoboru pozwala zapobiegać pełnoobjawowej niedokrwistości. Autorzy przedstawiają dobrze znane oraz rzadziej wymieniane czynniki ryzyka występowania zmniejszonych zasobów żelaza u noworodków i niemowląt. Podkreślono wagę przestrzegania zaleceń dotyczących profilaktycznych i leczniczych dawek preparatów żelaza z uwzględnieniem diety niemowlęcia - szczególnie w przypadku karmienia wyłącznie pokarmem kobiecym - oraz zaplanowania regularnych kontroli pediatrycznych, które pozwolą modyfikować leczenie stosownie do aktualnej masy ciała szybko rosnącego dziecka. *Standardy Medyczne/Pediatrya* ■ 2014 ■ T. 11 ■ 385-389

SŁOWA KLUCZOWE: ■ HEMOGLOBINA ■ FERRYTYNA ■ KWAS FOLIOWY ■ PIRYDOKSINA ■ KWAS ASKORBINOWY

ABSTRACT

Appropriate supplemental iron intake helps to prevent iron deficiency anaemia in infants with risk factors for low iron stores. It is very important to follow the guidelines for the prevention and treatment of iron deficiency anaemia with respect to the infants' diet - especially in exclusively breastfed infants - and to plan the routine check-ups to change the iron's doses in fast growing infants. *Standardy Medyczne/Pediatrya* ■ 2014 ■ T. 11 ■ 385-389

KEY WORDS: ■ HAEMOGLOBIN ■ FERRITIN ■ FOLIC ACID ■ PYRIDOXINE ■ ASCORBIC ACID

Wstęp

Pierwszy rok życia dziecka jest okresem bardzo szybkiego wzrostu i intensywnego rozwoju psychoruchowego. Zarówno okres prenatalny, jak i wczesny okres po urodzeniu wpływają w kluczowy sposób na realizację potencjału rozwojowego organizmu. Metabolizm żelaza w okresie noworodkowym i niemowlęcym pozostaje pod wpływem zjawisk fizjologicznych związanych z adaptacją do życia w bogatym w tlen świecie zewnętrznym. Zahamowanie produkcji erytropoetyny, wymiana krwinek płodowych na erytrocyty zawierające hemoglobinę typu dorosłego (HbA), przewaga rozpadu krwinek czerwonych nad ich produkcją w pierwszym kwartale życia oraz intensywny rozwój somatyczny dziecka decydują o ujemnym bilansie żelaza w grupach o zmniejszonych zasobach tego pierwiastka z życia płodowego¹⁻³. Istnieją dowody na zaburzenia rozwoju mózgu spowodowane niedoborem żelaza przede wszystkim poprzez wpływ na mielinizację i syntezę neurotransmitterów⁴⁻⁶. Dokładny wywiad zebrany od rodziny dziecka i badanie



GLÓWNE TEZY

1. Z uwagi na szybki rozwój w pierwszych dwóch latach życia, a w szczególności w okresie niemowlęcym, dziecko jest narażone na niedobory składników odżywczych w przypadku diety nieadekwatnej do jego potrzeb.
2. Niedobór żelaza może spowodować nieodwracalne zmiany w mózgu poprzez wpływ na mielinizację i syntezę neurotransmitterów w ośrodkowym układzie nerwowym.
3. Podstawy patofizjologii metabolizmu żelaza u noworodków i niemowląt pozwalają na wyodrębnienie grup ryzyka niedoboru żelaza i decyzję o suplementacji żelazem.
4. Dzięki prawidłowej profilaktyce niedoboru żelaza można uniknąć pełnoobjawowej niedokrwistości i jej odległych skutków dla rozwoju dziecka.

przedmiotowe pacjenta pozwalają zdecydować o konieczności przeprowadzenia dodatkowej diagnostyki laboratoryjnej lub odstąpienia od badań dodatkowych w przypadku zdrowych niemowląt z grup ryzyka niedoboru żelaza.

Tabela 1. Grupy ryzyka niedoboru żelaza i podstawy patofizjologiczne	
GRUPA RYZYKA NIEDOBORU ŻELAZA	PODSTAWY PATOFIZJOLOGICZNE
Wcześnieactwo	Przewaga aktywnego przezłożyskowego transportu żelaza w III trymestrze ciąży (> 32 tygodnia życia płodowego).
Niedobór żelaza u ciężarnej	Płód uzyskuje żelazo niezależnie od potrzeb matki, ale wbudowuje dostępny pierwiastek w pierwszej kolejności w hemoglobinę. Po urodzeniu nie stwierdza się zazwyczaj niedokrwistości, ale zasoby żelaza są zmniejszone.
Ciąża wielopłodowa	Stan zwiększonego zapotrzebowania dwóch lub więcej płodów na żelazo w sposób oczywisty skutkuje zmniejszeniem stężenia żelaza zapasowego.
Niewydolność maciczo-łożyskowa	Zaburzenia przezłożyskowego transportu żelaza spowodowane mogą być nadciśnieniem u ciężarnej, nikotynizmem (okresowy skurcz naczyń krwionośnych, przewlekłe niedotlenienie, zwiększony wyrzut erytropoetyny podczas hipoksji), zakażeniem w ciąży (funkcjonalny niedobór żelaza i zaburzenia jego metabolizmu u ciężarnej).
Cukrzyca u ciężarnej	Powoduje wzmózoną erytropoezę u płodu, zwiększa zużycie żelaza i zmniejsza zasoby żelaza (często po urodzeniu policytemia u noworodka).
Zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (IUGR)	Przewlekłe niedotlenienie (wyrzut zwiększonej ilości erytropoetyny i wzmózona erytropoeza powodują zwiększenie zużycia żelaza), wzmózona reakcja zapalna (czynnościowy niedobór żelaza).
Noworodki za małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA)	Niejednorodna grupa noworodków, wśród których znajdują się zarówno dzieci urodzone przedwcześnie, jak i donoszone noworodki z proporcjonalnie do mniejszej masy ciała zmniejszonymi zasobami żelaza. Narażone są na wcześniejszy niedobór żelaza niż dzieci o prawidłowej masie ciała.
Otyłość ciężarnej	Analiza wieloczynnikowa wykazała, że otyłość z BMI > 30 kg/m ² i nadmierny przyrost masy ciała w ciąży są niezależnymi czynnikami niedoboru żelaza u noworodka. Otyłość zaburza wchłanianie żelaza prawdopodobnie wskutek działania hepcydyny.
Krwawienia w okresie noworodkowym i/lub niemowlęcym, jatrogenna utrata krwi	Zarówno po pobraniach krwi na badania, jak i wskutek krwawień noworodki i niemowlęta częściej mają niedokrwistość, podczas wzmózonej erytropoezy wcześniej zużywają żelazo zapasowe.
Niemowlęta leczone preparatem rekombinowanej erytropoetyny (rhEPO)	Wzmózona erytropoeza podczas leczenia rhEPO wymaga zastosowania wysokich dawek preparatu żelaza (6-8 mg/kg/dobę), w przeciwnym razie szybko będą zużywane zasoby żelaza zapasowego.
Zakażenia w okresie noworodkowym i niemowlęcym	Podczas zakażeń dzieci mają częściej pobieraną krew na badania laboratoryjne. Z uwagi na zaburzenia czynnościowe metabolizmu żelaza z sekwestracją w układzie siateczkowo-śródbłonkowym podczas zakażenia nie stosuje się suplementacji żelazem ani leczenia preparatem żelaza. Przedłużające się zakażenie po okresie zaburzeń czynnościowych związanych z nieprawidłową dystrybucją żelaza w organizmie powoduje rzeczywisty niedobór żelaza.

Grupy ryzyka niedoboru żelaza - podstawy patofizjologiczne

W **Tabeli 1** przedstawiono grupy ryzyka niedoboru żelaza wraz z podstawami patofizjologicznymi. Podczas zbierania wywiadu należy zwrócić uwagę na współwystępowanie kilku czynników ryzyka u tego samego dziecka, ponieważ można wówczas spodziewać się bardziej nasilonego i występującego wcześniej niedoboru żelaza. W ostatnich latach dostrzeżono, obok znanych od dawna, nowe czynniki ryzyka niedoboru żelaza, co wynika z coraz lepiej poznanego metabolizmu żelaza i jego zaburzeń⁷⁻⁹. Przydatny w podejmowaniu decyzji odnośnie zastosowania preparatu żelaza i długości leczenia jest podział na wskazania względne i bezwzględne do profilaktyki niedoboru żelaza¹⁰ (**Tabela 2**).

Tabela 2. Wskazania bezwzględne i względne do profilaktycznego podawania żelaza u niemowląt (wg¹⁰ w modyfikacji własnej)

WSKAZANIA BEZWZGLĘDNE	WSKAZANIA WZGLĘDNE
<ul style="list-style-type: none"> ■ Wszystkie dzieci urodzone przedwcześnie ■ Dzieci urodzone o czasie z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania (IUGR) lub za małe w stosunku do wieku płodowego (SGA) ■ Dzieci z ciążą wielopłodową ■ Dzieci, u których stwierdzano obniżone stężenie hemoglobiny w okresie noworodkowym ■ Dzieci po utracie krwi w okresie okołoporodowym ■ Dzieci matek cierpiących w ciąży na niedokrwistość 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nawracające zakażenia układu oddechowego i pokarmowego ■ Okres szybkiego wzrostu (szybki przyrost masy ciała u niemowląt) ■ Słabe łaknienie i/lub brak w diecie dziecka pokarmów uzupełniających bogatych w żelazo ■ Nawracające krwawienia

Profilaktyka niedoboru żelaza

Zapobieganie niedoborowi żelaza rozpoczyna się już na sali porodowej. Wykazano, że u noworodków urodzonych <37 tygodnia życia płodowego odpepnienie opóźnione o 30-120 s (w praktyce najczęściej 30-60 s) umożliwia przepływ dodatkowej objętości krwi z łożyska do krążenia noworodka, co stabilizuje układ krążenia, zmniejsza ryzyko krwawień dokomorowych i martwiczego zapalenia jelit oraz zmniejsza liczbę przetoczeń preparatów krwiopochodnych¹¹. Korzystny i zbliżony efekt uzyskano po zastosowaniu procedury przetoczenia pępowinowego (przesunięcia krwi zalegającej w sznurze pępowinowym w kierunku noworodka przed odpepnięciem), także u skrajnie niedojrzałych noworodków urodzonych między 24 a 28 tygodniem życia płodowego¹². Potrzebne są jednak dalsze badania i ocena długoterminowa zasobów żelaza i rozwoju niemowląt, u których zastosowano powyższe procedury.

U niemowląt z grup ryzyka niedoboru żelaza suplementację należy dostosować do diety, tolerancji podaży enteralnej i indywidualnej oceny zapotrzebowania na żelazo. Z uwagi na niskie stężenie żelaza w pokarmie kobiecym (0,3-0,5 mg/l) dzieci karmione wyłącznie pokarmem kobiecym wymagają suplementacji dodatkowym preparatem żelaza w dawce 2 mg/kg/dobę (urodzone przedwcześnie 2-4 mg/kg/dobę). Suplementację rozpoczyna się w wieku 2-4 tygodni u dzieci urodzonych przedwcześnie, a w wieku 4 miesięcy u urodzonych o czasie (lub wcześniej, decydując o tym indywidualnie, gdy stwierdza się dodatkowe czynniki ryzyka niedoboru żelaza) i kontynuuje do momentu zmiany diety na wzbogaconą w żelazo mieszankę mleczną lub wprowadzenia bogatych w żelazo pokarmów uzupełniających po 6 miesiącu życia. Zazwyczaj mieszanka mleczna i pokarmy uzupełniające zapewniają wystarczającą ilość żelaza (przy założeniu spożycia około 150 ml mieszanki mlecznej/kg/dobę i zawartości żelaza 5,0-16,0 mg/l), ale dzieci urodzone przedwcześnie lub z dodatkowymi czynnikami ryzyka niedoboru żelaza wymagają wczesnej indywidualnej oceny i niekiedy suplementacja dodatkowym preparatem żelaza konieczna jest do ukończenia 12 miesiąca życia^{2,5,13,14}.

Leczenie niedokrwistości z niedoboru żelaza

Niekiedy skuteczne leczenie niedokrwistości z niedoboru żelaza jest możliwe dopiero po podaniu preparatu erytropoetyny, a wyniki morfologii krwi obwodowej wskazujące na niedokrwistość normochromiczną (prawidłowe wybarwienie erytrocytów) inormocytarną (prawidłowa średnia objętość krwinki czerwonej) mogą wyprzedzać typową niedokrwistość z niedoboru żelaza (niedobarwliwą i mikrocytarną). U niemowląt leczonych rhEPO za dolną granicę

przyjmuje się wyższe stężenia ferrytyny (60-100 µg/l), ponieważ niedobór żelaza zmniejsza skuteczność leczenia preparatem erytropoetyny¹⁵. Podaż preparatu erytropoetyny należy rozpocząć po 2 tygodniu życia u noworodków urodzonych ≤ 30 tygodnia życia płodowego, u bardziej dojrzałych noworodków decyzję o rozpoczęciu leczenia podejmuje się w oparciu o objawy kliniczne niedokrwistości i wyniki badań dodatkowych. Najczęściej leczenie trwa 6 tygodni, rhEPO w dawce 250 j./kg m.c./dawkę podaje się dożylnie lub podskórnie 3 razy w tygodniu. Podczas leczenia preparatem erytropoetyny należy podawać większe dawki żelaza 6-8 mg/kg m.c./dobę^{2,10,14}.

Jeśli niemowlę nie wymaga leczenia rhEPO, zazwyczaj wystarczające są dawki preparatu żelaza 4-6 mg/kg m.c./dobę. Między 7 a 10 dniem od rozpoczęcia leczenia stwierdza się istotny, kilkakrotny wzrost liczby retikulocytów, natomiast stężenie hemoglobiny wzrasta o 1,5-2 g/dl po 2-3 tygodniach leczenia. Po 2 miesiącach leczenia można oczekiwać normalizacji stężenia hemoglobiny, a po około 6 miesiącach prawidłowe stężenie ferrytyny wskazuje na uzupełnienie wyczerpanych zapasów żelaza. Oznacza to, że rodzice dziecka powinni zostać poinformowani o konieczności kontynuacji leczenia po osiągnięciu prawidłowych wartości hematologicznych jeszcze przez około 6-8 tygodni u urodzonego o czasie i przez 3 miesiące u urodzonego przedwcześnie¹⁶. Należy zwrócić szczególną uwagę na szybko rosnące niemowlęta, które wcześniej wyczerpują zasoby żelaza i wymagają częstszych wizyt kontrolnych w celu modyfikacji dawki preparatu żelaza adekwatnie do ich aktualnej masy ciała. Brak zwiększania dawki preparatu żelaza tak, aby pozostawała w zakresie dawek leczniczych jest obok nieprzestrzegania zaleceń lekarza jedną z najczęstszych przyczyn niepowodzeń w leczeniu niedokrwistości niedoborowej.

Aktualnie w Polsce dostępne są dla niemowląt preparaty żelaza trójwartościowego: Ferrum Lek (Sandoz GmbH; 50 mg żelaza w 5 ml) i Actiferol (Sequoia; saszetki 7 mg, 15 mg i 30 mg). Istnieje możliwość zastosowania także preparatu złożonego Actiferol START (Sequoia; 7 mg żelaza, 25 mg witaminy B6, 20 mg witaminy C, 150 µg kwasu foliowego). Do prawidłowej produkcji krwinek czerwonych witaminy są niezbędne na kilku etapach. Kwas foliowy i witamina B12 biorą udział w syntezie nukleotydów. Szczególnie kwas foliowy pełni kluczową rolę w rozwoju szybko dzielących się komórek. Intensywny rozwój niemowląt, zwłaszcza urodzonych przedwcześnie, predysponuje tę grupę dzieci do niedoboru kwasu foliowego. Istnieją duże rozbieżności pomiędzy autorami zaleceń co do rekomendowanych dawek tej witaminy, ale wy-

noszą one od 20-50 µg/dobę do 100 µg - 2,5 mg/dobę. Witamina B6 (pirydoksyna) jest koenzymem w przemianach białkowych i wpływa m.in. na włączanie żelaza do pierścienia protoporfirynowego. Podczas leczenia niedokrwistości z niedoboru żelaza pirydoksynę stosuje się w dawkach 25-50 mg/dobę (w niedokrwistości syderoblastycznej 50-200 mg/dobę). Kwas askorbinowy (witamina C) redukuje jony żelaza, dzięki czemu poprawia jego wchłanianie, aktywuje reduktazę kwasu foliowego, umożliwiając syntezę kwasu tetrahydrofoliowego - czynnej postaci. Niedobór witaminy C ujawnia się, gdy jej stężenie wynosi < 11,4 µmol/l, obecnie rzadko spotykany¹⁷. U dzieci < 1 roku życia podczas leczenia preparatem żelaza zaleca się dawki 25-50 mg/dobę (przeciętnie 5-10 kropli roztworu zawierającego 100 mg witaminy C/1 ml). Podkreśla się przewagę witamin w postaci naturalnej w pokarmach uzupełniających, wobec czego należy z dużą rozwagą i w wyjątkowych sytuacjach zlecać suplementy witamin u starszych niemowląt, u których można z powodzeniem rozszerzać dietę o warzywa, owoce i soki owocowe. Należy poinformować rodziców dziecka, dlaczego i jak długo mają być stosowane suplementy witamin z naciskiem na jak najszybsze uzupełnianie witamin z diety niemowlęcia. Niepodważalna rola tzw. witamin krwiotwórczych w procesie erytropoezy nie zmienia faktu, że często trudności w podaniu małowemu dziecku kilku preparatów w połączeniu z preparatem żelaza doprowadzają do wcześniejszego odstawienia wszystkich leków. Dobrym rozwiązaniem jest zatem zastosowanie jednego preparatu zawierającego żelazo i najważniejsze witaminy krwiotwórcze.

U niemowlęcia urodzonego przedwcześnie zaleca się wykonanie morfologii krwi obwodowej co najmniej raz w trakcie hospitalizacji - w wieku 2 miesięcy lub przed wypisem do domu (jeśli nie było wskazań do wcześniejszego wykonywania badań). Morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym krwinek białych, retikulocytoza i stężenie ferrytyny od 2 do 6 miesięcy życia dziecka pozwalają u większości dzieci ocenić aktualny status i zasoby żelaza, jednak zasadne wydaje się wykonanie powyższych badań w wieku 6 miesięcy¹⁸. U zdrowych niemowląt urodzonych o czasie, karmionych mieszankami mlecznymi wzbogacanymi w żelazo i z dietą rozszerzoną o pokarmy uzupełniające, przy braku dodatkowych czynników ryzyka niedoboru żelaza lub niedokrwistości, zaleca się wykonanie kontrolnej morfologii krwi obwodowej w wieku 1 roku. W przypadku dzieci karmionych wyłącznie pokarmem kobiecym powyżej 4 miesiąca życia i bez suplementacji żelazem, bez rozszerzania diety o pokarmy uzupełniające bogate w żelazo w drugim półroczu życia i/lub przy współistnieniu dodatkowych czynników ryzyka niedoboru żelaza



DO ZAPAMIĘTANIA

1. Dokładna analiza czynników ryzyka niedoboru żelaza, z uwzględnieniem nowych grup ryzyka, pozwala na wczesne zastosowanie suplementacji żelazem.
2. Zarówno zdrowe niemowlęta, jak i dzieci z grup ryzyka niedoboru żelaza wymagają indywidualnej oceny metabolizmu żelaza w pierwszym roku życia.
3. Odpowiednia edukacja rodziców i zaplanowanie regularnych wizyt kontrolnych zwiększają szansę przeciwdziałania niedokrwistości niedoborowej lub pozwalają wcześniej rozpocząć jej leczenie.
4. Dla powodzenia terapii ważny jest dobór odpowiedniego preparatu żelaza. Zastosowanie formy dobrze tolerowanej, która nie zawiera substancji drażniących przewód pokarmowy (w tym m.in. alkoholu), zmniejsza ryzyko przerwania terapii zbyt wcześnie bez porozumienia z lekarzem.

(również trudności w karmieniu, słaby przyrost masy ciała, biegunki itd.), morfologię krwi obwodowej należy wykonać wcześniej - już między 6 a 9 miesiącem życia i powtórzyć w wieku 12 miesięcy. Autorzy zaleceń Amerykańskiej Akademii Pediatrii z 2010 r. i ESPGHAN z 2013 r. nie precyzują, kiedy należy wykonać po raz pierwszy morfologię krwi obwodowej u niemowlęcia, u którego wywiad wskazuje na czynniki ryzyka niedoboru żelaza. Wydaje się jednak wyjątkowo cenne zalecenie indywidualnego podejścia do diagnostyki i leczenia niedoboru żelaza u niemowląt, włącznie z rozpatrywaniem możliwości dostarczania żelaza w postaci pokarmów uzupełniających w drugim półroczu życia^{2,13,14}.

Podsumowanie

W ostatnich latach ukazały się istotne dokumenty dotyczące żywienia niemowląt i małych dzieci z uwzględnieniem zapotrzebowania na poszczególne składniki odżywcze, w tym żelazo. Pomimo pewnych różnic pomiędzy zaleceniami grup ekspertów, wszyscy są zgodni co do konieczności poszerzenia wywiadu o nowe grupy ryzyka niedoboru żelaza i kładą nacisk na zapobieganie niedoborowi żelaza, zanim pojawi się objawowa niedokrwistość. W praktyce posługujemy się morfologią krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym, liczbą retikulocytów i stężeniem ferrytyny, niekiedy poszerzając diagnostykę o stężenie żelaza i całkowitą zdolność wiązania żelaza (TIBC), aby ocenić wysycenie transferyny żelazem (TSAT). Powyższe oznaczenia umożliwiają bardzo dobrą ocenę aktualnego statusu żelaza u niemowlęcia. W oparciu o wywiad, badanie przedmiotowe i zmiany tych parametrów u niemowlęcia, u którego zastosowano preparat żelaza w dawce profilaktycznej bądź leczniczej, można ocenić zasoby żelaza u dziecka (ferrytyna), możliwości uzupełnienia niedoborów (TIBC, TSAT), skuteczność dotychczasowo-

wego postępowania (morfologia krwi ze wszystkimi wskaźnikami czerwonych krwinek) i indywidualnie zdecydować o dalszych zaleceniach. Niezwykle istotne jest przekazanie rodzicom informacji o konieczności długotrwałej suplementacji lub leczenia i konsekwencjach niedoboru żelaza w aspekcie rozwoju psychoruchowego dziecka. ■

dr n. med. Agata Pleskaczyńska

✉ *Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20*

agata.pleskaczyńska@wp.pl

Autorstwo manuskryptu:

Agata Pleskaczyńska - opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

Anna Dobrzańska - opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Cheng C, Juul S. Iron balance in the neonate. *NeoReviews* 2011;12:148-158.
- ² Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol* 2009;36:27-42.
- ³ Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics* 2009;123:1208-1216.
- ⁴ Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci* 2013;7:585.
- ⁵ Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H i wsp. Randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: neurocognitive development at 5.3 years' corrected age. *Pediatrics* 2007;120:538.
- ⁶ McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relations between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr* 2007;85:931-45.
- ⁷ Phillips AK, Roy SC, Lundberg R i wsp. Neonatal iron status is impaired by maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *J Perinatol* 2014 Mar 20. doi: 10.1038/jp.2014.42 [Epub ahead of print]
- ⁸ Briana DD, Boutsikou T, Baka S i wsp. Perinatal role of hepcidin and iron homeostasis in fullterm intrauterine growth - restricted infants. *Eur J Haematology* 2012;90:37-44.
- ⁹ Patidar S, Shrivastava J, Agrawal A i wsp. Assessment of iron status and red cell parameters in healthy full term small for gestational age neonates at birth. *J Clin Neonatol* 2013;2:121-4.
- ¹⁰ Ochocka M, Matysiak M (red.). Niedokrwistości spowodowane zaburzeniami w przeźmianie żelaza. W: Niedokrwistości wieku dziecięcego. PZWL, Warszawa, 2000;64-89.
- ¹¹ Rabe H, Diaz-Costello JL, Duley L i wsp. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD003248. DOI:1002/14651858.CD003248.pub3.
- ¹² March MI, Hacker MR, Parson AW i wsp. The effects of umbilical cord milking in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2013;33:763-767.
- ¹³ Domellöf M, Braegger C, Campoy C i wsp. ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119-29.
- ¹⁴ Baker RD, Greer FR i The Committee on Nutrition, Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0-3 Years of Age). *Pediatrics* 2010;126:1040-1050.
- ¹⁵ De Alarcon PA, Werner EJ, Christensen RD (red.). Anemia of prematurity and erythropoietin therapy. W: Neonatal hematology. Pathogenesis, diagnosis, and management of hematologic problems. Cambridge University Press, wyd. II, 2013;37-46.
- ¹⁶ Borszewska-Kornacka MK. Kompendium wiedzy o wcześniaku. *Standardy Medyczne Pediatria* 2013;10:597-611.
- ¹⁷ Gołębiowska-Staroszczyk S, Matysiak M. Rola witamin w procesie erytropoezy. *Standardy Medyczne Pediatria* 2011;8:938-946.
- ¹⁸ Gruszfeld D, Pleskaczyńska A, Czech-Kowalska J. Markery wzrastania i rozwoju niemowląt urodzonych przedwcześnie. *Standardy Medyczne Pediatria* 2014;11:189-195.