

## **Raud - väga vajalik ja samas ohtlik mineraalne**

Tiiu Vihalemm, biokeemik-toitumisteadlane. Ajakirjast Toitumisteraapia nr. 4, 2012 (üle vaadatud 2019)

### **Raud inimkehas**

Raud on enimleiduv muutuva oksüdatsiooniastmega metall inimkehas ja täiesti asendamatu. Rauda leidub kahes vormis: raud(III) ehk ferriraud ( $\text{Fe}^{3+}$ ) ja raud(II) ehk ferroraud ( $\text{Fe}^{2+}$ ). See, kumba vormi organism eelistab, sõltub keskkonna pH-st ning keskkonna muutumisel on võimalikud mõlemasuunalised üleminekud. Happeline pH soosib  $\text{Fe}^{2+}$ , neutraalne ja aluseline aga  $\text{Fe}^{3+}$  teket.

Raud on reaktsioonihimuline, seetõttu peaks ta inimorganismis olema kogu aeg seotud kujul, seotuna on ta kasulik, lahustuv ja mittetoksiline. Vabanenud raud on ülitugev oksüdatiivse stressi looja, eriti kui ta kohtab oma teel vesinikperoksiidi ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), mida toodavad paljud rakud. Nende kohtumise tulemusena tekib biomolekule kahjustav hüdroksüülradikaal. Vaba raua kahjuliku toime ärahoidmiseks on organismis süsteemid nii raua transpordiks kui salvestamiseks.

Rauda transpordib veres valk transferriin. Normaalse transferriini küllastatuse aste rauaga on 15-55%. Vere transferriiniseotud raud on kättesaadav keharakkudele. Transferriini sisaldus veres peegeldab selle võimet rauda transportida.

Raua varumiseks kudedes on valk nimega ferritiin. Selle hulk veres peegeldab keha rauavarusid. Ferritiinis oksüdeeritakse saabuv  $\text{Fe}^{2+}$   $\text{Fe}^{3+}$ -ks ja seotakse ferritiini molekuli sisemisse õõnsusse. Salvestuskohtadeks on luuüdi, maks ja põrn, ferritiini leidub ka skeletilihastes, südamelihases ja mujalgi. 95% rauast asub rakkudes ja umbes 5% rakuväliselt. Raud esineb liitvalkude – heemproteiinide heemis (hemoglobiin, müoglobiin, katalaas, müeloperoksüdaas, tsütokroomid jt) ja mitteheemsetes valkudes, nagu transferriin, ferritiin, raud-väävel valgud jne.

Raua eritamiseks inimkehas spetsiaalset süsteemi ei ole, seega ei saa ka raua hulka organismis eritamise kaudu reguleerida. Raud lahkub organismist vananenud soole- ja naharakkude koostises ning füsioloogiliste ja patoloogiliste verekaotustega. Tavaliselt ei ole rauda uriinis ega higis, aga kurnava füüsilise koormuse ning raske palavikuhaiguse ajal ja järel võib raud erituda higiga, arvatavasti püüab organism neil puhkudel rauda verest ära viia.

Tavatingimustes on rauakadu umbes 1mg ööpäevas. Umbes sama hulk rauda tuleks igapäevaselt toiduga juurde saada. 1mg raua omastamiseks inimkehas peaksid naised saama toiduga 13-17mg rauda ja mehed 11-14mg. Päevaseks ohutuks raua üldkoguseks arvatakse olevat kuni 25mg. See 25mg hõlmab nii toidus ja joogis sisalduvat kui ka mitmesugustest preparaatidest saadavat rauda.

### **Raua saamine**

Toit sisaldab nii heemirauda (maks, veretooted, punane liha, munakollane, molluskid) kui ka mitteheemset rauda (spinat, idandid, leib, küüslauk, seemned, pähkliid, petersell, seened, oad, tomatid, punane vein). Taimedes (spinat, oad) olev fütaat ning oksaalhape (spinat, rabarber) moodustavad rauaga komplekse, mis organismis ei imendu. Toidu termiline töötlemine lõhub neid rauakomplekse ja mitteheemse raua kättesaadavus toidust paraneb. Ka seemnete idandamine teeb neis oleva raua paremini omastatavaks. Toidust võime rauda saada ka toidu lisaainete koostises. Raud(II)glükonaati (E579) ja raud(II)laktaati (E585) lisatakse toidule stabilisaatoritena.

## Raua imendumine

Heemse raua imendumine ei sõltu toidust, sest tema viimine soolevalendikust soole limaskestarakku on retseptor-vahendatud, protsess sõltub teatud määral rauavarudest inimkehas ja praktiliselt ei sõltu soolevalendikus olevatest ainetest ja nende hulgast (nn kaasfaktoritest). Heemirauda on tavaliselt kogu toidurauast 10-15% ja sellest imendub umbes 20%. Põhiline imendumine toimub kaksteistsõrmiksooles.

Mitteheemne raud on toidus enamasti ferrirauana ( $Fe^{3+}$ ), mis on seotud valkude või orgaaniliste hapetega (nn kandjad). Imendumiseks peab raud kandjast vabanema ja redutseeruma. Mitteheemne raud moodustab tavatoidu rauast 85-90% ja umbes 5% sellest imendub rauaosakestena (veelgi vähem imendub maohappe vähesuse korral või maohappe teket pärssivate preparaatide kasutamisel). Mitteheemse raua imendumist soodustab C-vitamiin, vabastades raua selle kandjast – tekib vaba raud, mis on tugev oksüdatiivse stressi tekitaja - aitab juba mõnest vabana olevast aatomist, et käivitada vabade radikaalide ahelreaktsioon. Mitteheemse raua imendumist pärssivad toidus olevad suured kogused kaltsiumi, fosfaate, kiudaineid, rohke alkohol ning tees ja kohvis sisalduva tanniini liigsus.

## Raua põhiülesanne on hapniku transport

Raud võimaldab hemoglobiinil kopsukapillaarides **hapnikku siduda** ja seda kudedesse transportida. Müoglobiini heemis sisalduv raud võimaldab sellel valgul olla lühiajaliseks hapnikuvaruks lihastes. Raud on heemi funktsionaaltsentriks ka erinevates ensüümides, nt tsütokroomides, kus ta **võimaldab elektronide transporti hingamisahelas (energia tootmisel) ja kehavõõraste ühendite kahjutukstegemist rakkudes**.

Raud on vajalik DNA ja sidekoevalkude – **kollageenide sünteesiks**. Ta on **oluline raku kasvus ja arengus**, rauavaegus paneb raku arengu seisma. Ka **rakuline immuunsus** vajab rauda, samuti osaleb raud **hüübimissüsteemis**, selle vähesus võib olla seotud insuldiriski suurenemisega.

## Raua ohtlikkusest

Raua võime siduda ja ära anda elektrone loob võimaluse reaktiivsete hapniku ja lämmastiku osakeste tekkeks. Raud on oluline vabaradikaalsete reaktsioonide käivitaja (vt artiklit T.Vihalemm „Saagem tuttavaks - oksüdatiivne stress“).

Oksüdatiivse stressi tingimustes tekkiv superoksiidiradikaal on võimeline vabastama ja taandama rauda ka ferritiinist ning hemoglobiinist, vabanenud raud tekitab üha uusi vabu radikaale.

Hemoglobiinist vabanenud  $Fe^{2+}$  on prooksidandina oluliselt ohtlikum kui ferritiinist vabanenud  $Fe^{3+}$ , mis pole veel taandatud. Kuid C- vitamiin võib ferritiinist vabanenud  $Fe^{3+}$  kiiresti taandada, lisaks soodustab C-vitamiin veel raua vabanemist kandjast. Vaba toksilise raua teke tähendab ülikiireid reaktsioone, mis viivad ohtlike hüdroksüülradikaalide tekkeni. Need radikaalid põhjustavad oksükahjustusi nagu lipiidide peroksidatsioon, valkude oksüdatsioon, nukleiinhapete kahjustused. Raua kohalik kahjulik toime avaldub seedekulglas. Olenevalt individuaalsusest seda kas talutakse või tekivad limaskesta põletikud ja haavandid. Seda peaks rauapreparaadi valikul arvesse võtma.

## Raud ja haigused

Kauakestev oksüdatiivne stress viib haiguste tekkele ja arvatavasti kiirendatud vananemisele. Raua poolt esile kutsutud oksüdatiivne stress mängib võtmerolli mitmete neurodegeneratiivsete haiguste patogeneesis. Raud koguneb ajju nii normaalses vananemise protsessis kui ka mitmete neurodegeneratiivsete protsesside korral. Kui samaaegselt ei toimu koe ferritiinitaseme tõusu, siis suureneb oksüdatiivne stress. Tänapäev on näidatud, et Alzheimeri tõve kolletes on olulisel hulgal ladestunud rauda. Raua kõrge tase ajus põhjustab neuronite düsfunktsiooni ja surma.

Rauasisaldus pinnavees seostub müokardi infarktide esinemissagedusega.

Allergilise kontaktdermatiidiga haigetel on rauahulk ning raudasiduvate valkude küllastatus rauaga tõusnud ja seda ka väljaspool dermatiidikollet. Samas on suurenenud ka süsteemne oksüdatiivne stress.

Pikaaegne oksüdatiivne stress on südame-veresoonkonna haiguste ja liigeste haiguste üheks tekkepõhjuseks. Raualiia puhul võib tekkida raudsalvestustõbi, mille korral raud kuhjub maksa (tsirroos, kasvajakasv) kõhunäärmesse (suhkurtõbi), südamesse (kardiomiopaatia) ja liigestesse (liigestevalud). Igasugune raualiig, eriti aga prooksidantne ferrorraud ( $Fe^{2+}$ ) võib olla üks põhjustest ateroskleroosi, nahahaiguste, põletike ja vähktõve patogeneesis.

## Nii rauavaegus kui selle liig organismis on halb

**Rauavaeguse** tekkepõhjused võivad olla kas suurem verekaotus (sünnitus, pikenenud menstruatsioonid), verejooks seedekulglast (maohaavandid), kompenseerimata jääv suurenenud rauavajadus (rasedus, imetamine), vähenenud imendumine (mao- või sooleoperatsiooni järgselt), ühekülgne toitumine (liha süüakse vähe või üldse mitte), raua varukohtade (maks, põrn, luuüdi) haigused. Rauavaeguse kujunemine toimub pikkaajaga, kõigepealt väheneb raua hulk depoodes (ferritiin). Edasi langeb transporditava raua (transferrini) hulk, mistõttu kudedel jääb normaalseks tööks rauast puudu. Kui olukord jätkub, ilmnevad rauavaeguse tunnused - hakatakse tundma väsimust, üldist nõrkust, peavalu, koormusel hingeldust ja südamepekslemist, lastel võivad tekkida ärevus ja õpiraskused.

**Raualiig** võib tekkida rauaravi kõrvalmõjuna või rauapreparaatide kergekäelisel tarvitamisel. Raualiiga võivad põhjustada ka korduvad vereülekanded või raua suurenenud imendumine, mis võib olla tingitud sooles olevatest kaasfaktoritest (mõõdukas alkohol, C-vitamiin jne).

Raualiia tunnuseks võivad olla peavalu, väsimus, alakõhuvalu, oksendamine ja kõhulahtisus (raskemal juhul verine kõhulahtisus). Põhjuseks on raua liigsusest kujunenud oksüdatiivne stress. Ettevaatlik tuleb rauapreparaatide tarbimisega olla ka aneemia ületamisel - kõige õigem on ikkagi saada rauda toiduga. Raualiig toidus ei tohiks olla ohtlik, küll aga on ohtlik raualisandite tarbimine nii-öelda igaks juhuks, printsibiil „vast aitab“! Keha ei väljuta rauda ning ei suuda selle liigseid koguseid ka alati otstarbekalt ladestada.

## Rauapreparaadid

Apteekide käsimüügis pakutakse igasuguseid raudasisaldavaid tablette, mis kahjuks sisaldavad ferrorrauda ( $Fe^{2+}$ ) pluss siirupeid, raviteesid jms. Tekib küsimus, kas rauapreparaatide kasutamine on tark tegu. Eriti siis, kui toituda normaalselt. Arvatavasti pole sel juhul vaja lisarauda kasutada! Eriti veel koos C-vitamiiniga, nagu paljud pakutavad preparaadid on.

Kui aga kahtlustatakse rauavaegust, tuleb see kindlasti lasta diagnoosida vastavate laboratoorsete näitajate määramise abil. Tõelise rauapuudusaneemia ravi määrab arst. Kui tervisespetsialist soovib raudpreparaate, siis mõelge ka ise kaasa, kas kasutada heemirauda, ferro- või ferrirauda preparaate. Te ju lugesite eelneva läbi? Ja teate, mille poolest erinevad ferro- ( $\text{Fe}^{2+}$ ) ja ferrirauda ( $\text{Fe}^{3+}$ ) preparaadid?

Olulisemad reeglid nii raualiia ärahoidmiseks kui ka rauavaeguse ületamiseks võiksid olla järgmised:

- Rauapreparaatide kergekäelist ja meelevaldset kasutamist tuleb kindlasti vältida.
- Üldiselt on ferripreparaadid ( $\text{Fe}^{3+}$ ) ja heemipreparaadid ohutumad kui ferropreparaadid ( $\text{Fe}^{2+}$ ), kuid mitte kõik raud(III)preparaadid pole võrdselt head. Headeks loetakse järgmiseid komplekse: ferripolümaltoos, ferridekstriin, raud(III)maltoos, raud(III)transferriin, ferridekstraan.
  - Hea oleks kasutada heemseid rauapreparaate - heemirauda imendumine on reguleeritav, seega on liigse koguse imendumine vähem tõenäoline. Heemirauda sisaldavaid preparaate on Eestis raske leida.
  - Suukaudne raud(III)polümaltoosi kompleks (ehk ferripolümaltoos) on rasedusaegse rauavaegusaneemia ravis sama efektiivne, kuid oluliselt ohutum kui raudsulfaat.
  - Raud(III)hüdrosiid polümaltoosi kompleks on näiteks retseptiravim Ferrum Lek (siirupid ja närimistabletid). Selle kompleksi ehitus sarnaneb ferritiini ehitusele.
  - Suhteliselt ohutu on ka biotransformeeritud raua preparaat, mis on sarnane toiduga (True Food Easy Iron) ja spetsiaalse kandja, etanoolamiinfosfaatestriga raud (EAP2).
- Kasutada võib raud(II) ehk ferrirauda ( $\text{Fe}^{2+}$ ) soolaid, mis on kompleksis Krebsi tsükli vaheühenditega või spetsiaalse kandjaga, kuid lisandiks ei tohi olla C-vitamiin!
  - Kahjuks sisaldavad paljud sellised suu kaudu manustatavad preparaadid, nagu raud(II)glükonaat, -laktaat, -fumaraat, -tsitraat ja -sulfaat tihti ka askorbiinhapet. Niisuguseid preparaate ei saa soovitada, neist imendub keskmiselt vaid 5% rauast ja ülejäänud 95% preparaadis olnust rauast kas lahkub osaliselt soolest, kuni on veel ohutult seotud, või tänu C-vitamiini juuresolekule vabaneb ja reageerib. Raud(II)kompleksid on väga tundlikud oksüdatsioonile, eriti vesikeskkonnas. Ferrirauda oksüdatsiooni püütakse takistada tablettidele lisatava spetsiaalse kattega, kuid seedekulgla peavad tabletid imendumiseks ikkagi lahustuma, ning oksüdatsioon teatud kohas ja ulatuses toimub, põhjustades seedekulgla ärritust. Kõrvalmõjud võivad olla küllaltki tõsised, kui kasutatakse suuri doose, et imenduks vajalik kogus rauda. Kõrvalmõjudeks on raualiia tunnused: südamepööritus, rindealune valu, kõhulahtisus jne.
- Kergekäeline rauapreparaatide manustamine rauaga seotud verenäitajaid teadmata on riskantne tegevus.
- 2 tundi enne ja 2 tundi pärast rauapreparaadi manustamist ei tohiks tarbida piimatooteid ega juua karastusjooke, teed ja kohvi – rohke valk ja fosfaadid ning tanniin seovad osa rauast, vähendades raua imendumist.
- Ägedate haiguste ajal soovitatakse rauapreparaate mitte manustada.

### **Kasutatud kirjandus:**

1. G.J. Anderson and G.McLaren (eds) Iron Physiology and Pathophysiology in Humans. Nutrition and Health. DOI 10,1007/978-1-60327-485-2-2, Springer Science + Business Media, LLC 2012
2. C.Breumann Efficacy and safety of oral iron(III)polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with irondeficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 24 (11) 1-6 2011
3. Alex Sheftel, Oliver Stehling, Roland Lill Iron-sulfur proteins in health and disease Trends in Endocrinology&Metabolism 21(5) 302-314 2010
4. GA. Salvador. Iron in neuronal function and dysfunction – Biofactors, 36, (2) 103-110 2010 Wiley Online Library
5. M.Zilmer, E.Karelson, T.Vihalemm, A.Rehema, K.Zilmer. Inimorganismi biomolekulid ja nende meditsiiniliselt olulisemad ülesanded. Inimorganismi metabolism, selle häired ja haigused. Rauda saatus inimkehas ja heemi metabolism 351- 362, 2010
6. K.J. Barnham and Al Bush. Metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Curr.Opin.Chem.Biol.12(2)222-228 2008
7. J.Y.Yager, D.S.Hartfield. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. Pediatr. Neurol. 27(2)85-92 2002
8. Kaur S, Zilmer M, Eisen M, Kullisaar T, Rehema A, Vihalemm T. Patients with allergic and irritant contact dermatitis are characterized by striking change of iron and oxidized glutathione status in nonlesional area of the skin. J Investigative Dermatology 116, 886-890 2001
9. Rehema A, Zilmer M, Zilmer K, Kullisaar, T, Vihalemm, T. Could long-term alimentary iron overload have an impact the parameters of oxidative stress? A study on the basis of a village in South Estonia. Annals of Nutrition & Metabolism 42, 40-43 1998
10. M.T.Ahmet, C.S.Frampton, J.Silver. A Potential Iron Pharmaceutical Composition for the treatment Iron-deficiency Anaemia. J.Chem.Soc. Dalton Trans 1159 1988