

UDC 641.1:615.38

DOI: 10.58407/bht.3.24.6



Copyright (c) 2024 Małgorzata Gradziuk, Halina Tkaczenko, Natalia Kurhaluk

Ця робота ліцензується відповідно до [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) / This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Małgorzata Gradziuk, Halina Tkaczenko, Natalia Kurhaluk

## ZNACZENIE ŻELAZA W DIECIE DAWCÓW KRWI I JEJ SKŁADNIKÓW



Małgorzata Gradziuk, Halina Tkaczenko, Natalia Kurhaluk

### THE IMPORTANCE OF IRON IN THE DIET OF BLOOD DONORS AND ITS COMPONENTS

#### STRESZCZENIE

**Cel pracy:** Niniejsza publikacja jest artykułem przeglądowym i koncentruje się na znaczeniu żelaza w diecie dawców krwi, omawia mianowicie rolę tego mikroelementu w organizmie człowieka, wpływ oddawania krwi na jego poziom oraz zalecenia dotyczące suplementacji i żywienia w celu zapobiegania niedoborom tego pierwiastka. W sytuacji rosnącej liczby dawców krwi oraz wpływu tego zabiegu na ich zdrowie, przedstawione w tym artykule informacje na podstawie wyników badań licznych autorów mają kluczowe znaczenie dla opracowania skutecznych strategii dietetycznych.

**Metody wykorzystania źródeł literaturowych.** W celu uzyskania wiarygodnych danych do niniejszego artykułu przeszukaliśmy bazy danych PubMed, Scopus, Web of Science, oraz Google Scholar. Bazowałyśmy tylko na kombinacjach słów kluczowych, takich jak «iron supplementation», «blood donors», «iron deficiency», «dietary iron», «anemia prevention», «ferritin levels», odnoszących się do literatury opublikowanej w latach 1970-2024. Ponadto wykorzystaliśmy wyniki badań opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych. Wszystkie zidentyfikowane i wykorzystane artykuły były początkowo oceniane na podstawie tytułów i abstraktów. W wyborze uwzględniano takie informacje jak charakterystyka populacji, interwencje, metody oceny poziomów żelaza, wyniki oraz zgłoszone efekty uboczne. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności suplementacji żelaza, wpływu diety oraz monitorowania poziomów żelaza były omawiane w kontekście ich znaczenia dla dawców krwi.

**Nowatorstwo naukowe.** W artykule tym proponujemy kompleksowe podejście do roli żelaza w diecie dawców krwi, łącząc najnowsze wyniki badań z praktycznymi zaleceniami dotyczącymi diety i suplementacji. Dodatkowo przedstawiamy w nim zarówno aspekty biologiczne, jak i praktyczne, co stanowi nowatorskie podejście do omawianego tematu, a także łączy wiedzę z różnych dziedzin, takich jak hematologia, dietetyka, biochemia i medycyna prewencyjna i umożliwia kompleksową analizę zagadnienia. Integracja tych dyscyplin prowadzi do lepszego zrozumienia wpływu żelaza na zdrowie dawców krwi. Przegląd niniejszy bazuje na najnowszych badaniach klinicznych i meta-analizach, co zapewnia aktualność i wiarygodność przedstawionych danych. Analiza najnowszych wyników badań pozwala na formułowanie aktualniejszych i precyzyjniejszych zaleceń dotyczących suplementacji żelaza. Sugerujemy również personalizację zaleceń dietetycznych dla dawców krwi, uwzględniając indywidualne potrzeby tych osób i osobnicze różnice metaboliczne. Personalizowane podejście do diety i suplementacji żelaza może zwiększyć skuteczność zapobiegania niedoborom tego pierwiastka. W artykule proponujemy nowe strategie prewencyjne, takie jak programy wsparcia dla dawców krwi, które powinny objąć regularne monitorowanie poziomów żelaza, edukację na temat żywienia i suplementacji oraz dostosowane interwencje dietetyczne. Zwróciliśmy także uwagę na potrzebę długoterminowego monitorowania efektów suplementacji żelaza, co jest często pomijane w badaniach krótkoterminowych, a długoterminowe podejście pozwoli na wiarygodną ocenę trwałości efektów suplementacji i jej wpływu na zdrowie dawców krwi.

**Wnioski.** Żelazo odgrywa fundamentalną rolę w utrzymaniu zdrowia dawców krwi. Jest niezbędne do produkcji hemoglobiny, transportu tlenu oraz do wielu innych funkcji metabolicznych. Regularne oddawanie krwi powoduje znaczną utratę tego mikroelementu, co może prowadzić do jego niedoborów i anemii, jeśli nie zostanie odpowiednio uzupełniony. Aby zrehabilitować utratę żelaza, dawcy krwi powinni zwracać szczególną uwagę na dietę. Produkty bogate w żelazo hemowe, takie jak mięso i ryby, oraz żelazo niehemowe, takie jak rośliny strączkowe i zielone warzywa liściaste, powinny stanowić podstawę ich diety. Spożywanie dodatkowo witaminy C z posiłkami może zwiększyć wchłanianie żelaza niehemowego. Regularna suplementacja żelaza jest skuteczną metodą zapobiegania niedoborom tego mikroelementu u dawców krwi. Badania kliniczne wykazały, że suplementacja żelaza poprawia poziomy hemoglobiny i ferrytyny, redukując ryzyko anemii. Suplementacja powinna być dostosowana indywidualnie, a dawcy powinni być regularnie monitorowani pod kątem poziomów omawianego pierwiastka. Edukacja dawców krwi na temat jego

znaczenia i właściwej diety jest kluczowa. Programy wsparcia, które obejmują regularne monitorowanie poziomów żelaza, dostarczanie suplementów oraz dostosowane zalecenia dietetyczne, mogą znacznie poprawić zdrowie dawców i ich zdolność do dalszego oddawania krwi. Dalsze badania są konieczne, aby dokładniej określić optymalne strategie suplementacji żelaza i ich długoterminowy wpływ na zdrowie dawców krwi. Badania powinny również skupić się na indywidualnych różnicach w metabolizmie omawianego pierwiastka oraz na opracowaniu personalizowanych zaleceń dietetycznych.

**Słowa kluczowe:** żelazo, dawcy krwi, suplementacja żelaza, anemia, dieta bogata w żelazo, ferrytyna, hemoglobina, wchłanianie żelaza

#### ABSTRACT

**Purpose:** This review focuses on the importance of iron in the diet of blood donors, discussing the role of iron in the body, the impact of blood donation on iron levels, and recommendations for supplementation and diet to prevent deficiency. In the context of the increasing number of blood donors and their impact on health, this research is crucial to the development of effective nutritional strategies.

**Materials and methods.** PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar databases were searched. Keyword combinations were used, including «iron supplementation», «blood donors», «iron deficiency», «dietary iron», «anaemia prevention» and «ferritin levels». Literature published between 1970 and 2024 was searched. Studies published in peer-reviewed journals were included. All identified articles were initially assessed using titles and abstracts. Data from selected studies were extracted, including information on population characteristics, interventions, methods of assessing iron levels, outcomes and reported adverse effects. Key findings on the efficacy of iron supplementation, the effect of diet, and iron monitoring were discussed in the context of their relevance to blood donors.

**Scientific novelty.** This article presents a comprehensive approach to the role of iron in the diet of blood donors, combining the latest research with practical recommendations for diet and supplementation. It covers both biological and practical aspects, which is a novel approach to the subject. The article combines knowledge from different fields such as haematology, dietetics, biochemistry and preventive medicine to provide a comprehensive analysis of the issue. The integration of these disciplines leads to a better understanding of the impact of iron on the health of blood donors. The review is based on the most recent clinical trials and meta-analyses, ensuring that the data presented is current and reliable. Analysis of the most recent trials allows for more accurate and up-to-date recommendations regarding iron supplementation. The article introduces the concept of personalising dietary recommendations for blood donors, taking into account individual needs and metabolic differences. A personalised approach to diet and iron supplementation may increase the effectiveness of iron deficiency prevention. The article suggests new prevention strategies, such as blood donor support programmes that include regular monitoring of iron levels, education about diet and supplementation, and tailored dietary interventions. The review emphasises the need for long-term monitoring of the effects of iron supplementation, which is often lacking in short-term studies. A long-term approach makes it possible to assess the durability of the effects of supplementation and its impact on the health of blood donors.

**Conclusions.** Iron plays a fundamental role in maintaining the health of blood donors. It is essential for the production of haemoglobin, oxygen transport and many other metabolic functions. Regular blood donation causes significant iron loss, which can lead to iron deficiency and anaemia if not adequately replaced. To compensate for iron loss, blood donors should pay particular attention to their diet. Foods rich in haem iron, such as meat and fish, and non-haem iron, such as legumes and green leafy vegetables, should form the basis of their diet. In addition, taking vitamin C with meals can increase the absorption of non-haem iron. Regular iron supplementation is an effective way to prevent iron deficiency in blood donors. Clinical studies show that iron supplementation improves haemoglobin and ferritin levels and reduces the risk of anaemia. Supplementation should be individualised and donors should have their iron levels monitored regularly. Educating blood donors about the importance of iron and proper diet is essential. Support programmes that include regular monitoring of iron levels, provision of supplements and tailored dietary recommendations can significantly improve the health of donors and their ability to continue donating. Further research is needed to better determine optimal iron supplementation strategies and their long-term effects on donor health. Research should also focus on individual differences in iron metabolism and the development of personalised dietary recommendations.

**Key words:** iron, blood donors, iron supplementation, anaemia, iron-rich diet, ferritin, haemoglobin, iron absorption

#### Wprowadzenie

Oddawanie krwi i jej składników jest nieocenionym aktem altruizmu, który ratuje życie i wspiera zdrowie pacjentów na całym świecie. Dawcy krwi odgrywają kluczową rolę w zapewnieniu stabilnych zapasów krwi, niezbędnych do przeprowadzania transfuzji, operacji chirurgicznych oraz leczenia wielu schorzeń,

takich jak anemia, choroby nowotworowe czy urazy wymagające intensywnej opieki medycznej (Zeger et al., 2007; Gammon et al., 2021). Jednakże, aby proces oddawania krwi był bezpieczny i skuteczny zarówno dla dawcy, jak i biorcy, konieczne jest utrzymanie odpowiedniego stanu zdrowia dawców. Kluczowym elementem tego procesu jest właściwe żywienie (Sadowska and Sacharczuk, 2011; Piskin et al.,

2022). Żywnienie odgrywa fundamentalną rolę w przygotowaniu organizmu dawcy do oddania krwi oraz w procesie regeneracji po jej oddaniu. Optymalny stan odżywienia zapewnia nie tylko wystarczający poziom energii i składników odżywczych, ale również wspiera funkcje immunologiczne, procesy regeneracyjne oraz ogólną kondycję zdrowotną. Niewłaściwa dieta może prowadzić do niedoborów mikro- i makroelementów, co może wpłynąć negatywnie na jakość oddawanej krwi oraz na zdrowie samego dawcy (Chen et al., 2018).

Żelazo jest pierwiastkiem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmu ludzkiego, odgrywając kluczową rolę w wielu procesach fizjologicznych, w tym w syntezie hemoglobiny, transporcie tlenu i produkcji energii na poziomie komórkowym. Jest ono szczególnie istotne dla zdrowia, gdyż bez odpowiednich jego zasobów organizm nie jest w stanie produkować wystarczającej ilości erytrocytów (Boccio et al., 2003; Chifman et al., 2014).

Edukacja żywieniowa dawców krwi jest kluczowym elementem promowania zdrowia publicznego i zapewnienia jakości zasobów krwi. Świadomość znaczenia odpowiedniego żywienia i praktyczne wskazówki dotyczące diety mogą znacząco wpłynąć na zdrowie dawców oraz na efektywność i bezpieczeństwo procesu oddawania krwi. Poprzez edukację i wsparcie dietetyczne, możemy przyczynić się do zwiększenia liczby zdrowych i regularnych dawców krwi, co bezpośrednio przełoży się na lepsze funkcjonowanie systemów opieki zdrowotnej (Gammon et al., 2023).

Celem tego przeglądowego artykułu jest szczegółowe omówienie roli żelaza w żywieniu dawców krwi i jej składników. W pierwszej części przedstawiamy podstawowe funkcje żelaza w organizmie człowieka oraz jego znaczenie w produkcji krwi. Następnie podajemy analizie wpływ dawstwa krwi na zasoby żelaza oraz procesy regeneracyjne u dawców po donacji. Omawiamy również zalecenia dietetyczne i suplementacyjne dla dawców krwi, a także strategie zapobiegania niedoborom żelaza. W końcowych sekcjach przyglądamy się przypadkom szczególnym, takim jak dawcy o zwiększonym ryzyku niedoboru żelaza, oraz prezentujemy wnioski płynące z przeglądu dostępnej i wykorzystanej literatury.

## **1. Rola żelaza w organizmie człowieka oraz metabolizm tego mikropierwiastka.**

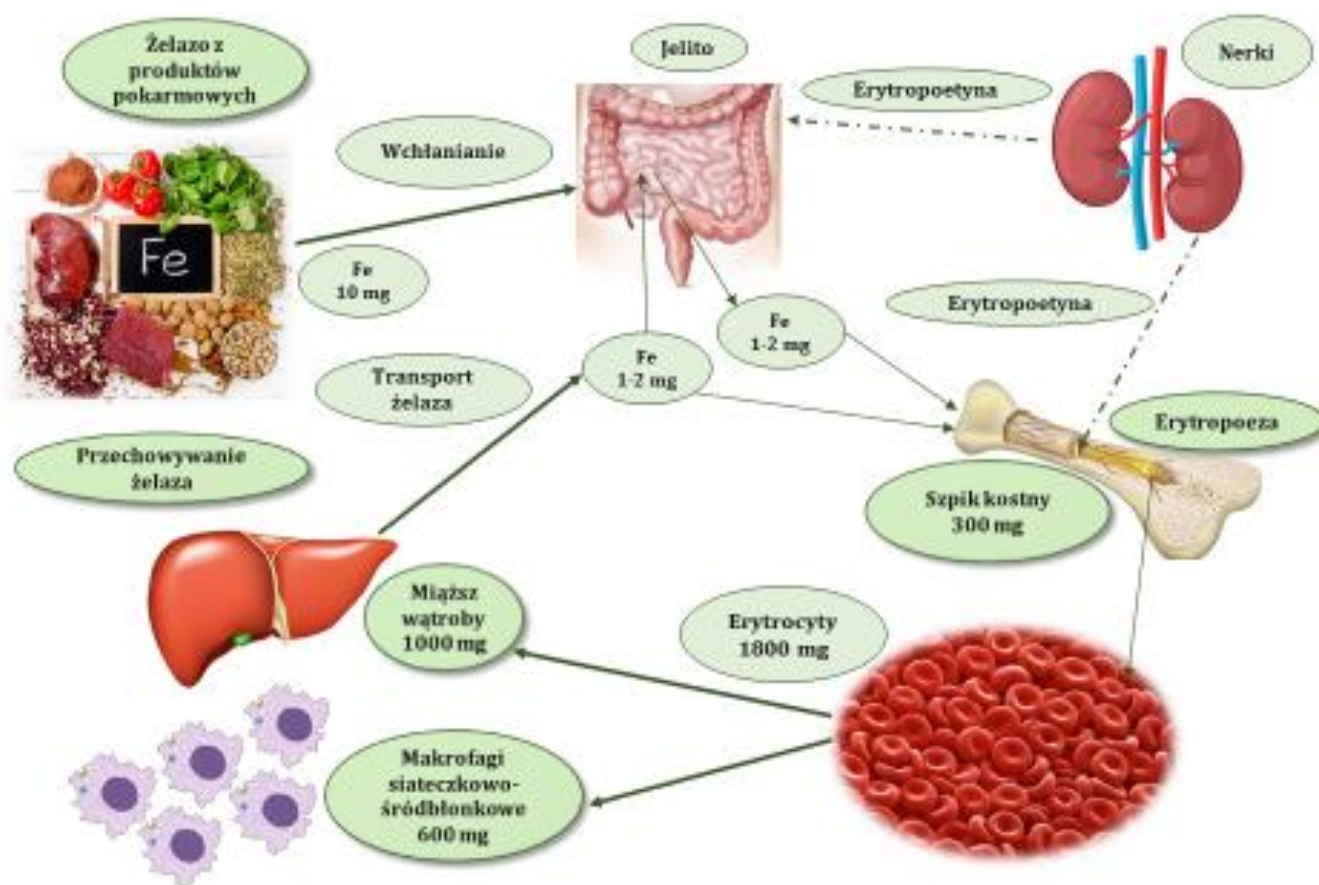
Żelazo jest zasadniczym elementem wielu procesów fizjologicznych w organizmie człowieka (Kiss, 2015), niezbędnym do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania, stanu odporności, wydolności fizycznej i wydajności pracy (Brittenham, 2011; Spencer and Mast, 2022). Jest składnikiem hemu, w połączeniu z którym uczestniczy w odwracalnym wiązaniu tlenu przez krwinkę czerwoną i zarazem kluczowym elementem mioglobiny mięśniowej oraz mitochondrialnych cytochromów (Chifman et al., 2014). Całkowita zawartość żelaza w organizmie wynosi średnio 50 mg/kg u mężczyzn (około 3500 mg u dorosłego mężczyzny) i 35 mg/kg u kobiet (około 2100 mg u dorosłej kobiety). Większość, bo aż 60 % zapasów żelaza znajduje się w krwinkach czerwonych (Kiss, 2015).

Dobrze odżywiony dorosły człowiek zawiera w swoim organizmie około 3-5 g żelaza, z czego prawie 60 % jest włączane do hemoglobiny, a 10 % do mioglobiny mięśniowej. Pozostała część jest magazynowana w hepatocytach i makrofagach siateczkowo-śródbłonkowych. Około 1-2 mg żelaza jest tracone dziennie przez pot, utratę krwi oraz złuszczenie się komórek nabłonka jelitowego. Aby zrekompensować utratę tego pierwiastka, organizm wchłania go z diety w ilości 1-2 mg dziennie, ale sama synteza hemoglobiny wymaga 20-25 mg żelaza dziennie. Aby aktywować syntezę hemoglobiny i inne procesy metaboliczne, żelazo musi być poddawane recyklingowi, a jego poziom w organizmie jest ściśle regulowany. Krążący hormon peptydowy hepcydyna, wraz ze swoim receptorem ferroportyną, przede wszystkim utrzymuje systemową homeostazę żelaza, podczas gdy białka regulujące poziom tego mikroelementu odgrywają główną rolę w kontrolowaniu jego wewnątrzkomórkowej homeostazy. Niedawno zidentyfikowano wewnątrzkomórkowe reakcje biorące udział w metabolizmie żelaza, składające się ze 151 cząsteczek chemicznych i 107 reakcji i etapów transportu (De Domenico et al., 2007; Andrews, 2008; Hower et al., 2009; Hentze et al., 2010).

W normalnych warunkach żelazo w organizmie znajduje się w dynamicznej równowadze (Geisser and Burckhardt, 2011). Z około 10 mg żelaza przyjmowanego z pożywieniem, 1-2 mg jest wchłaniane przez enterocyty dwunastnicy. W krążeniu żelazo jest związane z transferyną (około 3 mg), która transportuje je bezpiecznie do szpiku kostnego w celu syntezy

hemoglobiny. Około dwóch trzecich żelaza w organizmie występuje w postaci hemoglobiny, w czerwonych krwinkach (1800 mg) i prekursorach erytrocytów w szpiku kostnym (300 mg), podczas gdy 10-15 % znajduje się w mioglobinie i różnych enzymach. Żelazo jest magazynowane w komórkach mięszeniowych wątroby (około 1000 mg). Makrofagi siateczkowo-śródbłon-

kowe tymczasowo przechowują żelazo odzyskane ze starzejących się erytrocytów (600 mg) w łatwo dostępnej formie (Geisser and Burckhardt, 2011). Erytropoetyna, produkowana przez nerki, reguluje absorpcję tego pierwiastka w dwunastnicy i erythropoezę (Ryc. 1).



Ryc. 1. Schemat metabolizmu żelaza w organizmie (Geisser and Burckhardt, 2011)

Nieorganiczne, niehemowe żelazo jest obecne w wielu produktach spożywczych, takich jak jajka i warzywa, i jest wchłaniane przez enterocyty dwunastnicy. Reduktaza żelaza Cybrd1 (DcytB) redukuje niehemowe żelazo do  $Fe^{2+}$  zanim zostanie przetransportowane przez błonę komórkową przez dwuwartościowy transporter metali 1, DMT1 (SLC11A2) (Gunshin et al., 1997; Turi et al., 2006). Wchłanianie hemowego żelaza znajdującego się w czerwonym mięsie nie jest w pełni poznane. Po wchłonięciu hemowe żelazo jest transportowane do cytozolu i uwalniane przez

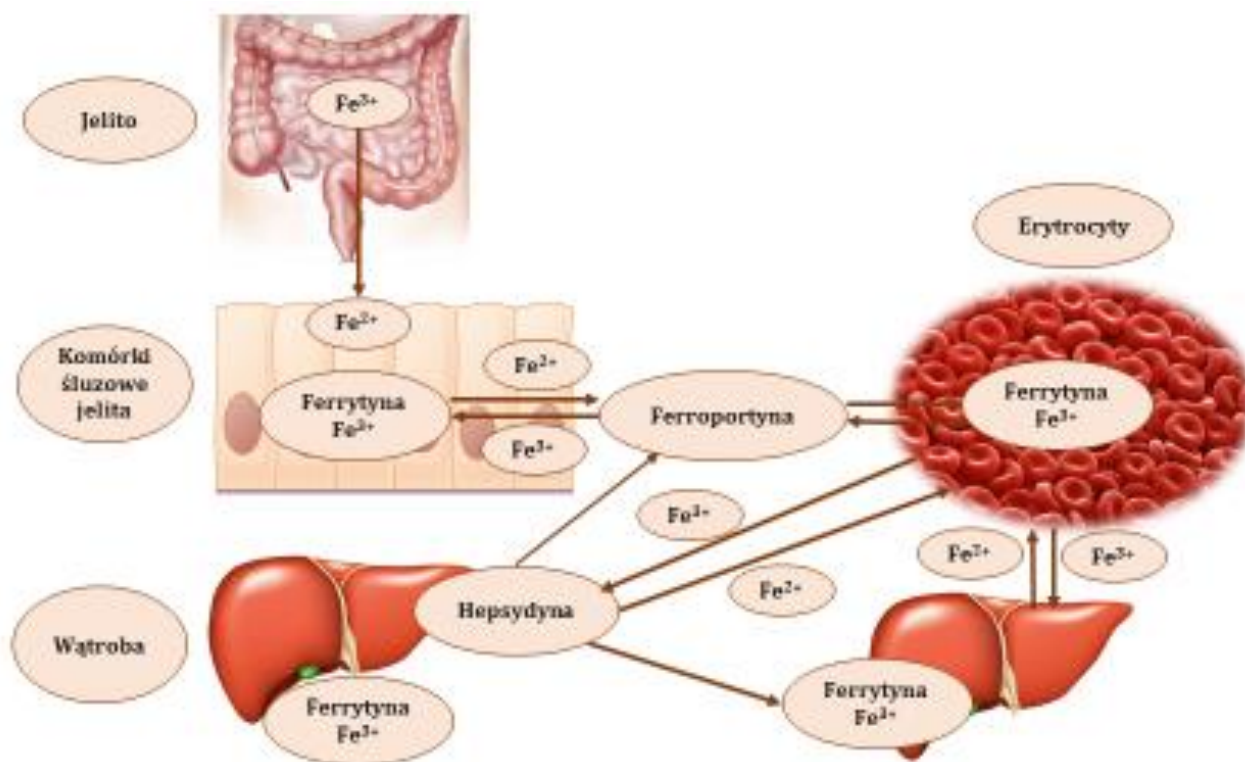
hemową oksydazę 1 (HO1) (Ferris et al., 1999). Nadmiar wewnątrzkomórkowego żelaza jest magazynowany w białku ferrytynie. Ferrytyna utlenia i wiąże nadmiar żelaza w rdzeniu mineralnym zwanym ferrihydrem (Theil, 2003; Arosio and Levi, 2010). Żelazo związane w ferrytynie enterocytów jest tracone po kilku dniach poprzez złuszczenie się komórek nabłonka jelitowego. Cytosolowe żelazo jest eksportowane do osocza przez eksporter żelaza – ferroportynę (Fpn, SLC40A1) (Abboud and Haile, 2000; McKie et al., 2003). Eksport żelaza z enterocytów do krwiobiegu wymaga

ferroksydazy hefajstyny (HEPH), wielomiedziowej oksydazy, która utlenia  $Fe^{2+}$  do  $Fe^{3+}$  (Vulpe et al., 1999). W osoczu  $Fe^{3+}$  krąży związane z transferyną (Tf), glikoproteiną, która ma dwa miejsca wiązania dla żelaza i utrzymuje go w rozpuszczalnej formie. Odkrycie transferyny jako transportera żelaza w osoczu datuje się na 1946 r. (Schade and Caroline, 1946). Transferyna pełni dwie ważne funkcje, mianowicie ogranicza powstawanie toksycznych wolnych rodników i dostarcza żelazo do komórek. U zdrowych osób około 1/3 transferyny jest nasycona żelazem. Stężenia tego mikroelementu u zdrowych dorosłych wynoszą 14-32  $\mu\text{mol/l}$ , przy czym praktycznie całe krążące żelazo jest związane z Tf. W warunkach przeciążenia organizmu tym pierwiastkiem gromadzi się on w postaci niezwiązanej z transferyną (NTBI). Uważa się, że NTBI jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do patologii związanej z przeciążeniem organizmu żelazem (Hentze et al., 2010).

Głównym «konsumentem» żelaza jest szpik kostny, a większość tego pierwiastka pochodzi z wewnętrznego recyklingu z udziałem makrofagów tkankowych, głównie makrofagów śledziony. Erytroblasty pozyskują żelazo za pośrednictwem białka obecnego powszechnie na powierzchni komórki, receptora transferyny 1, TfR1. Poprzez endocytozę zależną od receptora, TfR1 przenosi obciążoną żelazem Tf (holo-Tf) do zakwaszonych endosomów, gdzie żelazo dysocjuje od transferyny przy pomocy sześciu transbłonowych białek antygenu nabłonka prostaty (STEAP) i opuszcza endosomy za pośrednictwem DMT1 (Ohgami et al., 2006). Transferyna i receptor transferyny są odnawialne na powierzchni komórki. Żelazo jest importowane z przedziałów wewnątrzkomórkowych do mitochondriów przez wewnętrzne białko błonowe mitoferryne 1, tworząc hem, którego większość jest następnie wykorzystywana do produkcji hemoglobiny (Shaw et al., 2006). Ponieważ nadmiar hemu jest toksyczny i może prowadzić do apoptozy, muszą istnieć mechanizmy utrzymujące hem na odpowiednim poziomie. Przypuszcza się, że receptor komórkowy podgrupy C wirusa białaczki kotów (FLVCR) i białko kasety wiążącej ATP G2 (ABCG2) eksportują nadmiar hemu, chociaż nie jest to w pełni zrozumiałe (Krishnamurthy et al., 2007; Keel et al., 2008).

Makrofagi odzyskują żelazo ze starzejących się i uszkodzonych erytrocytów, najpierw fagocytując erytrocyty, a następnie katabolizując hem za pomocą oksydazy hemowej w celu uwolnienia żelaza. Żelazo dwuwartościowe jest eksportowane do osocza za pośrednictwem eksportera żelaza, ferroportyny (SLC40A1), a żelazo niewykorzystane jest magazynowane w makrofagach, głównie w ferrytynie (Donovan et al., 2005; Hentze et al., 2010). Innym ważnym miejscem magazynowania żelaza jest wątroba, ponieważ większość tego pierwiastka trafiającego do wątroby jest magazynowana w ferrytynie i może być mobilizowana, gdy organizm tego potrzebuje. Hepatocyty pozyskują holo-Tf za pośrednictwem dwóch receptorów, TfR1 i TfR2, ale uważa się, że TfR2 działa głównie jako «czujnik» nasycenia transferyny i ma znacznie niższe powinowactwo do holo-Tf niż TfR1 (Robb and Wessling-Resnick, 2004; Johnson and Enns, 2004). Gdy poziom żelaza w surowicy przekracza zdolność wiązania transferyny, wątroba staje się głównym miejscem magazynowania żelaza niezwiązanej z transferyną (NTBI) (Andrews and Schmidt, 2007). Mechanizm, za pomocą którego hepatocyty nabywają NTBI, nie jest w pełni poznany, a jednym z kandydatów na wychwyty NTBI jest transporter cynku Zip14 (SLC39A) (Liuzzi et al., 2006). Inne tkanki, takie jak serce i trzustka również są miejscami gromadzenia się żelaza w przypadku przeciążenia organizmu tym pierwiastkiem i również mają mechanizmy wychwyty NTBI (Chifman et al., 2014).

Aby uniknąć przeciążenia organizmu żelazem lub wystąpienia jego niedoboru, organizm musi utrzymać wewnętrzną równowagę tego pierwiastka, udostępniając go tylko wtedy i tam, gdzie jest potrzebny (Ryc. 2). Krążący hormon peptydowy hepcydyna jest kluczową cząsteczką w regulacji systemowej homeostazy żelaza. Jest ona głównie wytwarzana przez wątrobę, chociaż niektóre badania sugerują, że inne tkanki również produkują hepcydynę (Park et al., 2001; Pigeon et al., 2001). Poziomy hepcydyny ulegają zmianom w odpowiedzi na bodźce fizjologiczne, które wpływają na homeostazę żelaza, takie jak przeciążenie żelazem, zapasy żelaza w wątrobie, stan zapalny, niedobór żelaza, aktywność erytropoetyczna i niedotlenienie. Wyższe poziomy hepcydyny zmniejszają wchłanianie żelaza i odwrotnie (Chifman et al., 2014).



Ryc. 2. Główne tkanki biorące udział w regulacji metabolizmu żelaza (Yiannikourides and Latunde-Dada, 2019)

Hepcydyna moduluje poziom żelaza w surowicy i kontroluje wysycenie transferyny poprzez hamowanie uwalniania żelaza z enterocytów dwunastnicy, makrofagów i hepatocytów. Konkretnie, hepcydyna reguluje odpływ żelaza poprzez wiązanie się z eksporterem żelaza ferroportyną, indukując jego internalizację i degradację w lizosomach (Nemeth et al., 2004). Mechanizm ten jest ułatwiany przez kinazę Janus 2 (Jak2), która wiąże się z kompleksem ferroportyna-hepcydyna, fosforyluje ferroportynę i kieruje ferroportynę do degradacji (De Domenico et al., 2009). Opisano również ścieżkę degradacji ferroportyny za pośrednictwem ubikwityny (Qiao et al., 2012).

Ekspresja hepcydyny w wątrobie jest regulowana przede wszystkim przez mechanizmy transkrypcyjne, za pośrednictwem rodziny czynników transkrypcyjnych białka morfogenetycznego kości (BMP) i innych składników sygnalizacyjnych, które są członkami rodziny ligandów TGF- $\beta$  (Babitt et al., 2006). Badania sugerują, że kluczowym regulatorem hepcydyny jest BMP6, którego poziom wzrasta w odpowiedzi na zapasy żelaza w wątrobie (Andriopoulos et al., 2009). BMP wiąże się ze

swoim receptorem (BMP-R) i ko-receptorem hemojuwelina (HJV), białkiem powiązanim z glikozylofosfatydilinozytolem (Babitt et al., 2006). Ta interakcja indukuje fosforylację białek R-SMAD i późniejsze tworzenie aktywnych kompleksów transkrypcyjnych obejmujących ko-regulator SMAD4, które wiążą się z elementami reagującymi na BMP w promotorze hepcydyny (Wang et al., 2005). Receptor błonowy neogeniny (NEO1) wzmacnia sygnalizację BMP i ekspresję hepcydyny, prawdopodobnie poprzez stabilizację HJV (Lee et al., 2010). Transbłonowa serynowa proteaza TMPRSS6 rozszczepia HJV, inaktywując go i tym samym hamując produkcję hepcydyny (Silvestri et al., 2008). Inny mechanizm regulacji hepcydyny obejmuje białka hemochromatozy (HFE). Zaproponowano, że HFE działają jako przełączniki między dwoma czujnikami holo-Tf, TfR1 i TfR2. W tym modelu wysokie stężenia holo-Tf wypierają HFE z TfR1 i umożliwiają interakcję HFE z TfR2. Kompleks HFE/TfR2 następnie aktywuje transkrypcję hepcydyny (Gao et al., 2009; Wallace et al., 2009).

Ekspresja hepcydyny jest również indukowana przez cytokinę zapalną – interleukinę-6 (IL-6) i inne cytokiny poprzez aktywację STAT3,

przebiegu sygnału i aktywatora transkrypcji 3 (Wrighting and Andrews, 2006; Verga Falzacappa et al., 2007). STAT3 wiąże się ze specyficznymi sekwencjami w promotorze HAMP. Uważa się, że indukcja hepcydyny za pośrednictwem cytokin przyczynia się do hipoferremii, która często towarzyszy przewlekłej infekcji, ostremu zapaleniu i nowotworom (Andrews, 2004).

Wolne żelazo może być toksyczne, ponieważ przyczynia się do powstawania rodników hydroksylowych w reakcji Fentona. Dlatego poziom żelaza wewnątrzkomórkowego musi być kontrolowany, podobnie jak poziom żelaza systemowego. Mechanizm regulacyjny, który koordynuje wewnątrzkomórkowe pobieranie, wykorzystanie, magazynowanie i wydalanie żelaza, koncentruje się na obecności białek regulujących poziom tego pierwiastka (IRP) i wykorzystuje reagujące na niego elementy (IRE) (Chifman et al., 2014).

Komórki ssaków pozyskują żelazo głównie za pośrednictwem receptora transferyny 1 (TfR1). Po związaniu holo-Tf z TfR1, związane z Tf żelazo jest wchłaniane w procesie endocytozy od receptora do zakwaszonych endosomów, gdzie żelazo trójwartościowe jest redukowane do  $Fe^{2+}$  przez transbłonową rodzinę metaloreduktaz (STEAP) (Ohgami et al., 2006). Dwuwartościowy transporter metali 1, DMT1, ułatwia transport żelaza dwuwartościowego z endosomów do cytoplazmy. W niektórych komórkach, np. enterocytach, DMT1 znajduje się również na powierzchni komórki i bierze udział w transporcie żelaza pozakomórkowego. Należy zauważyć, że rola białek STEAP została zbadana i dobrze zdefiniowana w hepatocytach, makrofagach, komórkach erytrocytów i erytroblastach, podczas gdy ich rola w tkankach obwodowych wymaga dalszych badań (Andrews, 2008). Po wyjściu z endosomu żelazo trafia do tzw. «labilnej puli żelaza» (LIP), cytozolowej puli słabo związanego żelaza, dostępnego do różnych interakcji z innymi cząsteczkami (Chifman et al., 2014).

Zasugerowano, że żelazo hemowe jest transportowane przez białko nośnikowe hemu 1 (SLC46A1) (Shayeghi et al., 2005), ale inne badanie wykazało, że SLC46A1 jest głównym transporterem kwasu foliowego (Qiu et al., 2006). Rok później SLC48A1 zidentyfikowano jako potencjalnego kandydata do importu hemu (Rajagopal et al., 2008). Niektóre komórki, takie jak makrofagi, pozyskują hem pośrednio

poprzez fagocytowanie erytrocytów i katabolizację hemu w celu uwolnienia żelaza. Hepatocyty mają kilka mechanizmów wnikania żelaza, w tym TfR2 i możliwy transporter żelaza niezwiązanego z transferyną (NTBI), transporter cynku Zip14 (SLC39A) (Liuzzi et al., 2006).

Chociaż nie jest znany mechanizm wydalania żelaza z organizmu, istnieje dobrze zorganizowana i kontrolowana regulacja wydalania tego pierwiastka z komórek. Ferroportyna, zlokalizowana na błonie plazmatycznej, jest obecna w wielu różnych typach tkanek ludzkich i uważa się, że jest jedynym eksporterem żelaza dwuwartościowego (Abboud et al., 2000; McKie et al., 2000; Donovan et al., 2005). Wymaga skoordynowanych reakcji ferrokazydaz (ceruloplazminy i/lub hefajstyny), aby aktywować utlenianie żelaza i ładowanie transferyny. Jak wspomniano powyżej, komórki eksportują również ten pierwiastek w postaci hemu za pośrednictwem FLVCR i ABCG2 (Krishnamurthy et al., 2007; Keel et al., 2008).

Głównym miejscem wykorzystywania żelaza jest mitochondrium, gdzie ten mikro-pierwiastek jest wykorzystywany do syntezy hemu i grup prostych klastra żelazo-siarka (Fe/S), ale mechanizmy, za pomocą których żelazo jest przemieszczane w komórce, nadal są obiektem badań. Żelazo jest importowane do mitochondrium przez transporter SLC mitoferrynę (SLC25A37) w celu włączenia do bioaktywnego hemu (Shaw et al., 2006). Wewnątrzkomórkowy hem reguluje swoją własną produkcję przez syntazę delta-aminolewulinianową (ALAS) i własną degradację – poprzez indukowanie oksygenazy hemowej (HO1) (Ferreira and Gong, 1995). Po syntezie hem jest eksportowany do cytozolu w celu włączenia go do białek. Żelazo, które nie jest eksportowane ani wykorzystywane, jest magazynowane w ferrytynie, białku cytozolowym, którego główną funkcją jest utlenianie i związanie nadmiaru żelaza w rdzeniu mineralnym ferrihydrytu. Ferrytyna jest polimerem 24-podjednostkowym, złożonym z ciężkich (ferrytyna H) i lekkich (ferrytyna L) łańcuchów polipeptydowych w zmiennych proporcjach. Skład podjednostkowy ferrytyny zależy od rodzaju komórki i stanu fizjologicznego organizmu (Theil et al., 2003). Każde białko ferrytyny może zawierać do 4500 atomów żelaza. Ponieważ wolne żelazo może powodować powstawanie reaktywnych form tlenu,

ferrytyna jest krytycznym białkiem w zapobieganiu uszkodzeniom komórek wywołanych przez żelazo poprzez wiązanie nadmiaru tego pierwiastka w formie niereaktywnej (Chifman et al., 2014).

Homeostaza żelaza wewnątrzkomórkowego jest regulowana post-transkrypcyjnie przez białka regulujące żelazo IRP1 (ACO1) i IRP2 (IREB2) w odpowiedzi na zmieniające się jego poziomy (Hentze and Kühn, 1996; Muckenthaler et al., 2008). IRP1 i IRP2 oddziałują poprzez wiązanie się z elementami reagującymi na żelazo (IRE), strukturami cis-regulacyjnymi zlokalizowanymi w niekodujących regionach (UTR) mRNA zaangażowanych w metabolizm żelaza. mRNA kodujące ferrytynę, ferroportynę, ALAS2, mitochondrialną akonitazę (ACO2) i czynnik indukowany niedotlenieniem  $2\alpha$  (HIF $2\alpha$ ) zawierają pojedynczy IRE w swoich 5'UTR. mRNA kodujące Tfr1 zawiera wiele IRE w obrębie 3' UTR, podczas gdy mRNA kodujące DMT1, homolog A cyklu podziału komórkowego 14 (Cdc14A), hydroksykwasową oksydazę 1 (HAO1) i MRCK $\alpha$ , zawierają pojedynczy IRE w swoich 3'UTR (Chifman et al., 2014).

Gdy wewnątrzkomórkowe poziomy żelaza są niskie, białka regulujące poziom tego pierwiastka wiążą się z IRE z dużym powinowactwem. Wiązanie IRP z 5' UTR IRE hamuje translację ferrytyny i ferroportyny, podczas gdy wiązanie z 3'UTR IRE powoduje stabilizację mRNA importera żelaza Tfr1, zwiększając tym samym poziom żelaza w cytoplazmie. W komórkach bogatych w żelazo efekt regulacyjny IRP jest zniesiony: IRP2 jest celem degradacji, a IRP1 nabywa kompletny klaster żelazowo-siarkowy, który zapobiega wiązaniu IRE (Chifman et al., 2014). Rola regulacji IRP w mechanizmach i funkcjach innych mRNA zawierających IRE jest słabiej poznana.

**2. Wpływ dawstwa krwi na zasoby żelaza.** Krew jest tkanką, składającą się z części płynnej zwanej osoczem oraz elementów upostaciowionych, morfotycznych – krwinek białych, krwinek czerwonych oraz płytek krwi. Rolą krwi w organizmie są funkcje odżywcze, oddechowe, wydalnicze, transportowe, buforujące, obronne, podtrzymujące i homeostatyczne (Dean, 2005). Objętość krwi u zdrowej, dorosłej osoby wynosi około 5000 ml. Więcej niż 99% krwi stanowią krwinki czerwone, które stanowią zarazem najważniejszą część tej tkanki. Każda krwinka czerwona składa się w

65% z wody oraz w 35% z masy stałej, w której aż 33% stanowi hemoglobina (Hb), a 2% stanowią pozostałe białka (Muzykantor, 2010). Hemoglobina jest zawierającym żelazo pigmentem krwinek czerwonych. Składa się z czterech łańcuchów globiny, z których każdy otacza cząsteczkę porfiryny zawierającą cząsteczkę żelaza zwaną hemem. Atom żelaza w hemoglobinie występuje na drugim stopniu utlenienia i jest to tzw. ferrohemoglobina, która wiąże tlen, działając jako transporter gazów oddechowych (Attaullah et al., 2023).

Oddanie jednej jednostki krwi pełnej (450 ml krwi), powoduje utratę od 225-250 mg żelaza (Timmer et al., 2020) oraz niemal 10 % całkowitej objętości krwi znajdującej się w organizmie (ryc. 3). W wyniku tak znaczącej utraty krwi dochodzi do nasilenia procesu erytropoezy (Caulier and Sankaran, 2022). Erytropoeza jest procesem złożonym, wymagającym podaży wielu różnych składników odżywczych i mineralnych tj. aminokwasów, żelaza, witamin (cyjanokobalamina, folacyna, pirydoksyna, niacyna, witamina C) oraz pierwiastków śladowych (miedź, cynk, kobalt, i nikiel), pełniących funkcje katalizatorów reakcji enzymatycznych tego procesu (Sadowska and Sacharczuk, 2011). Kluczowe jest zatem dostarczanie ich wraz z dietą.

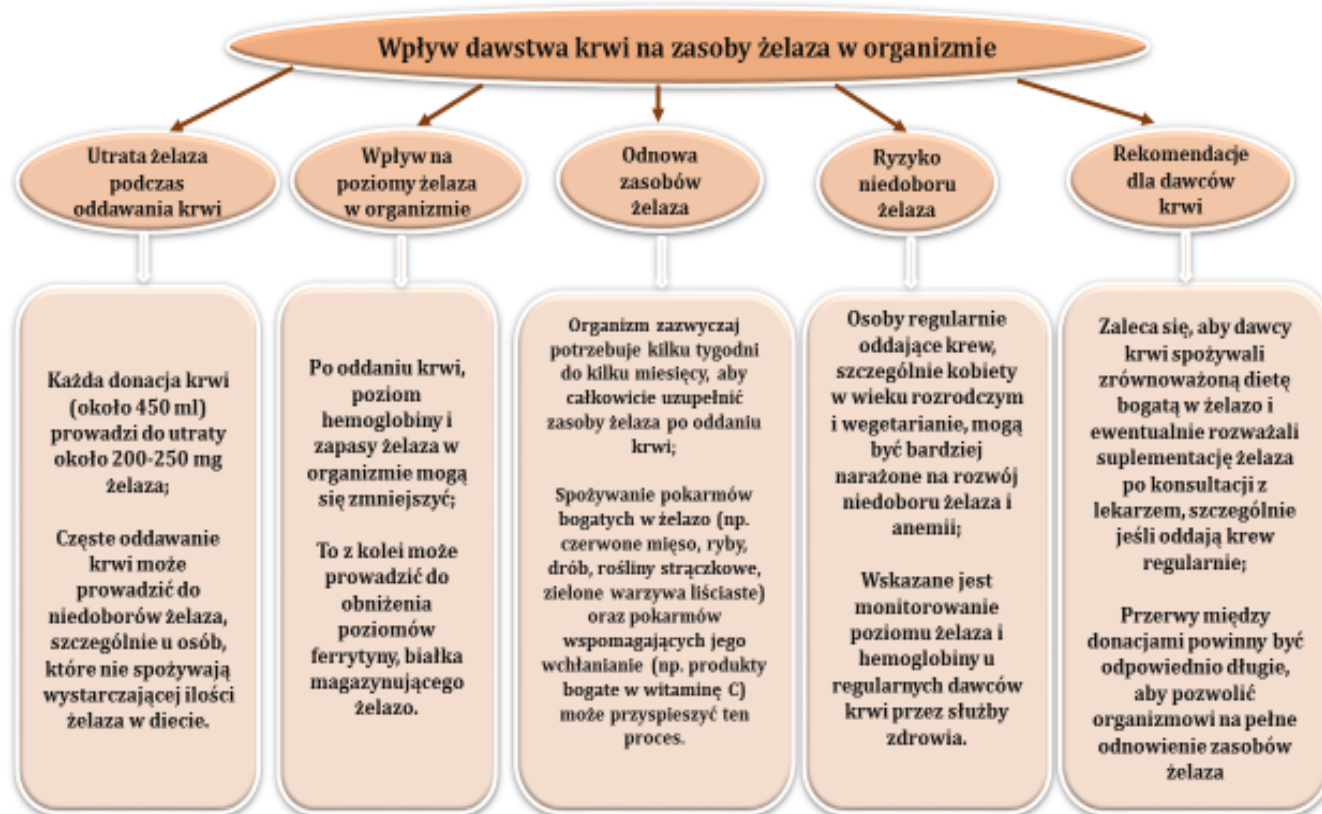
Badaniem kwalifikacyjnym do oddania krwi jest oznaczenie poziomu Hb, który tak naprawdę nie jest miarodajnym wskaźnikiem poziomu żelaza w organizmie (*Blood Donor Counselling*, 2014). Minimalny poziom Hb przy którym dawca może oddać krew wynosi 12,5 g/dl w przypadku kobiet i 13,5 g/dl w przypadku mężczyzn. Dawcy mogą oddawać krew od czterech do sześciu razy w roku, co osiem tygodni. Badania wykazały, że częste oddawanie krwi może być powiązane z niedoborem żelaza i obniżeniem poziomu Hb w organizmie dawcy (Mast, 2014; Timmer et al., 2020; Mantadakis et al., 2022), jednakże niewiele badań wyjaśnia jakie czynniki dominują w procesie powstawania tego niedoboru (Lobier et al., 2019).

Kobiety jako dawcy krwi, ze względu na utratę krwi menstruacyjnej, w znacznie większym stopniu niż mężczyźni są narażone na niedokrwistość z powodu niedoboru żelaza. Utrata żelaza zarówno u kobiet jak i mężczyzn, jeżeli nie jest uzupełniana, prowadzi do niedoboru tego pierwiastka, a w konsekwencji do anemii (Boulton, 2004; Mast et al., 2020).



Poziom żelaza w organizmie dawcy jest uzależniony nie tylko od częstości oddawania krwi, ale także od wielu innych czynników, takich jak czynniki fizjologiczne, dieta czy styl życia (Mast et al., 2020). Lobier et al. (2019) wykazali, że na poziom żelaza w organizmie

wpływają wiek, wskaźnik BMI, alkohol czy też spożywanie mięsa, natomiast według Timmera et al. (2020) poziom hemoglobiny w organizmie zależy od wieku, płci, częstości oddawania krwi oraz różnic w sposobie życia dawców.



Ryc. 3. Główne aspekty wpływu dawstwa krwi na zasoby żelaza w organizmie

**3. Formy żelaza w żywności.** W żywności można znaleźć dwa rodzaje żelaza, w tym żelazo hemowe i niehemowe (Piskin et al., 2022). Żelazo hemowe znajduje się wyłącznie w produktach zwierzęcych, takich jak mięso, ryby i drób, podczas gdy żelazo niehemowe znajduje się w owocach, warzywach, fasoli suszonej, orzechach, produktach zbożowych (Hurrell, 1997) (ryc. 4). Żelazo hemowe jest wchłaniane z jelit wydajniej niż żelazo niehemowe (Roughhead et al., 2002). Ścisła kontrola wchłaniania żelaza z diety jest niezbędna do utrzymania jego poziomu w normalnym zakresie i zmniejszenia ryzyka jego niedoboru.

Biodostępność składników odżywczych w jelitach to proporcja składników odżywczych wchłanianych i wykorzystywanych ze strawionego pokarmu przez komórki enterocytów jelita. Wykazano, że organizm wchłania 25-30%

żelaza ze spożytych podrobów, 7-9 % ze spożytych zielonych warzyw liściastych, 4 % ze spożytych zbóż i 2 % ze spożytych roślin strączkowych, co sugeruje, że rodzaj pożywienia lub inne czynniki dietetyczne mogą wpływać na biodostępność żelaza (Zijp et al., 2000). Na przykład, kwas askorbinowy jest znanym czynnikiem dietetycznym, który poprawia biodostępność żelaza (Cepeda-Lopez et al., 2015); natomiast wapń, polifenole i fitiny zmniejszają wchłanianie tego pierwiastka w jelitach (Lönnerdal, 2010). Dlatego musimy wziąć pod uwagę rodzaj pożywienia w naszej diecie, aby utrzymać równowagę żelaza w organizmie, ponieważ niewystarczające jego wchłanianie prowadzi do niedokrwistości z powodu niedoboru tego mikroelementu (Piskin et al., 2022).



Ryc. 4. Występowanie w żywności oraz przyswajalność żelaza hemowego i niehemowego

Wchłanianie żelaza z diety odbywa się głównie przez enterocyty w dwunastnicy i górnym jelicie czczym jelita cienkiego. Ponieważ u człowieka nie istnieje aktywny układ wydalania żelaza, jego wchłanianie z jelit ma kluczowe znaczenie dla utrzymania równowagi tego pierwiastka w organizmie (Gulec et al., 2014). Typowa dieta zachodnia zawiera 7 mg żelaza na 1000 kcal, ale organizm wchłania dziennie tylko 1-2 mg tego mikroelementu (Johnson-Wimbley and Graham, 2011). W diecie występuje do 90% żelaza niehemowego. Jest obecne w żywności w postaci kompleksów  $Fe^{3+}$ , a jego wchłanianie zależy od czynników dietetycznych i jego poziomu w organizmie człowieka. Natomiast żelazo hemowe jest wchłanianie szybko i jest mniej podatne na czynniki dietetyczne. Żelazo hemowe stanowi 10% żelaza w diecie (Fleming and Bacon, 2005; Mackenzie and Garrick, 2005). Wchłanianie żelaza hemowego i niehemowego w jelitach odbywa się za pomocą dwóch różnych mechanizmów molekularnych, jednak obie formy trafiają do tej samej wewnątrzkomórkowej puli co nowo wchłonięte żelazo hemowe lub niehemowe i mogą być magazynowane w białku magazynującym ten pierwiastek (Gulec et al., 2014). Poziom żelaza w organizmie i rodzaje pożywienia mogą wpływać na jego wchłanianie w jelitach. Ponadto żeliwne garnki i naczynia

kuchenne również mogą być źródłem znacznych ilości żelaza w diecie, mianowicie przedostającego się z nich do żywności w formie hemowej lub niehemowej. Spożywanie wystarczającej ilości tego mikroelementu jest jednym z wymogów zdrowego życia (Piskin et al., 2022).

Wartości referencyjne dziennego spożycia (RDA), średniego dziennego spożycia składników odżywczych dla zdrowych ludzi w celu zaspokojenia potrzeb żywieniowych organizmu, zostały ustalone przez *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (IOM) (Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients, 2001; Swanson, 2003)*. Ponadto ustalono średnie spożycie (AI) żelaza dla niemowląt od urodzenia do szóstego miesiąca życia, odpowiadające średniemu spożyciu żelaza u zdrowych niemowląt karmionych piersią. Według IOM, AI dla niemowląt w wieku do sześciu miesięcy i RDA dla niemowląt w wieku od siedmiu do trzynastu miesięcy wynoszą odpowiednio 0,27 mg/dzień i 11 mg/dzień. Dla dzieci w wieku od jednego roku do trzech lat, od czterech do ośmiu lat i od dziewięciu do trzynastu lat wartości te wynoszą odpowiednio 7 mg/dzień, 10 mg/dzień i 8 mg/dzień. U nastolatków (14-18 lat) wartość RDA jest inna dla chłopców i dziewcząt, mianowicie dla chłopców wynosi 11 mg/dzień, a dla dziewcząt 15 mg/dzień. Dla dorosłych powyżej dziewiętnastego roku życia

RDA wynosi 8 mg/dzień dla mężczyzn i 18 mg/dzień dla kobiet. Ponadto RDA wynosi 10 mg/dzień dla karmiących kobiet poniżej 18. roku życia i 9 mg/dzień dla kobiet powyżej 18. roku życia. Również dla wegetarian RDA ma różne wartości – dla wegetarianina mężczyzny wynosi 14 mg/dzień, a dla wegetarianek w wieku 14-18 lat, 19-50 lat i powyżej 51. roku życia wynosi odpowiednio 26 mg/dzień, 14 mg/dzień i 33 mg/dzień. Niedobór żelaza występuje, gdy zapotrzebowanie organizmu na ten mikroelement nie jest zaspokojone, co może prowadzić do problemów zdrowotnych (*Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients*, 2001).

Żelazo hemowe stanowi 10-15% całkowitego spożycia żelaza i jest lepiej wchłaniane niż żelazo niehemowe (wchłaniane w ilości 15-35%), w związku z czym ta pierwsza forma pierwiastka może stanowić ponad 40% całkowitego wchłaniania żelaza jelitowego (Hurrell and Egli, 2010). Żelazo niehemowe znajduje się zarówno w źródłach zwierzęcych, jak i roślinnych (tj. w zbożach, fasoli i ziołach) oraz we wzbogaconej w ten mikroelement żywności, takiej jak wzbogacone w żelazo zboża (McDermid and Lönnedal, 2012). Zawartość żelaza w żywności nie wskazuje na jego biodostępność, ponieważ wchłanianie tego mikroelementu zależy od kilku czynników, a przede wszystkim od jego formy. Rośliny zawierają głównie żelazo niehemowe i nawet jeśli zawartość tego pierwiastka w nich jest wysoka, jego wchłanianie jest niskie ze względu na interakcje między nim i cząsteczkami roślin (Rutzke et al., 2004). 30-70% żelaza w czerwonym mięsie występuje w postaci hemu. Głównym źródłem żelaza jest czerwone mięso bogate w żelazo hemowe, które jest wysoce biodostępne (Czerwonka and Tokarz, 2017).

Czerwone mięso jest głównym źródłem żelaza dla ludzi w krajach rozwiniętych. Natomiast w krajach słabo rozwiniętych i rozwijających się spożycie żelaza zależy od diety roślinnej, która zawiera głównie żelazo niehemowe, często wchłaniane w ilości mniejszej niż 10% (Zimmermann and Hurrell, 2007; Czerwonka and Tokarz, 2017). Spożycie produktów zawierających żelazo jest jednym z głównych czynników określających stan tego pierwiastka w organizmie.

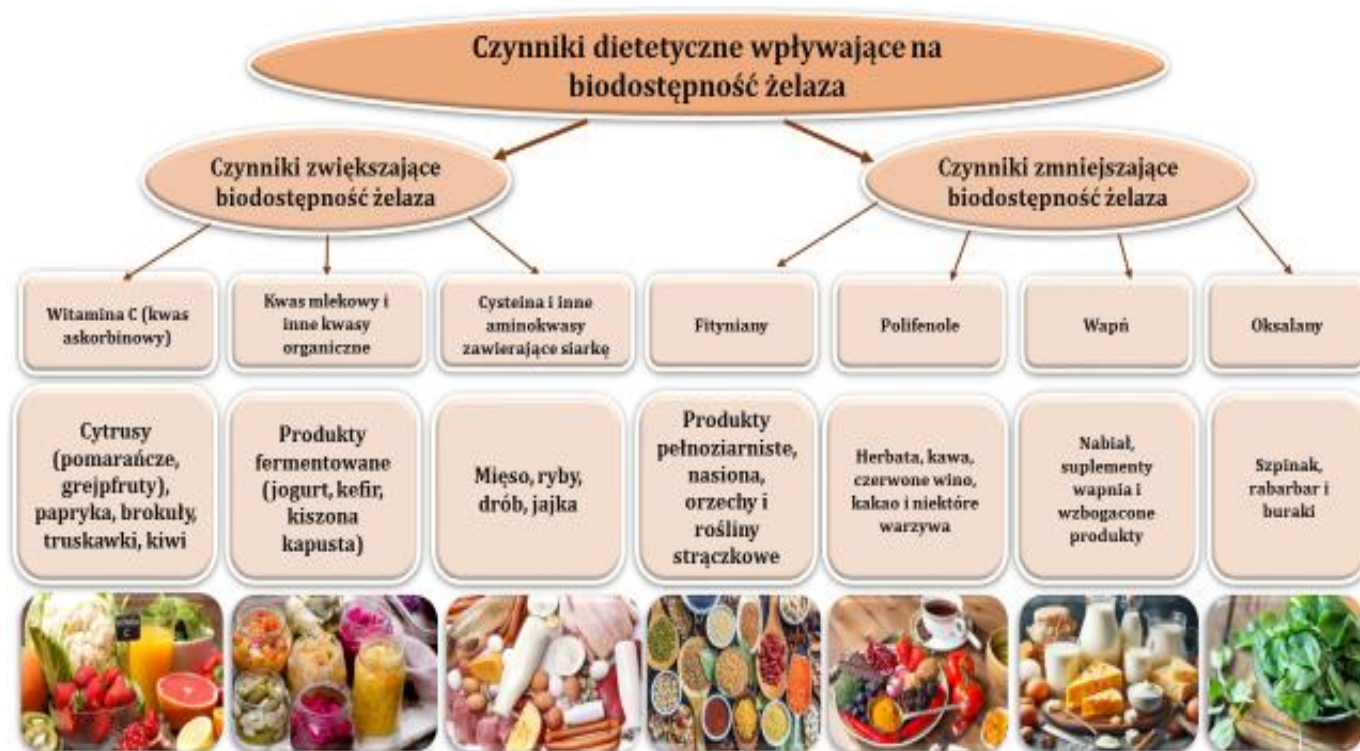
**4. Czynniki dietetyczne wpływające na biodostępność żelaza.** Żelazo jest obecne w bardzo wielu różnych produktach spożywczych,

zatem ważne jest stosowanie zdrowej i zróżnicowanej diety. Dieta dawcy krwi i jej składników powinna być tak zbilansowana, aby zawarte w niej żelazo oraz elementy ułatwiające jego wchłanianie zapewniały prawidłowe wartości wyników badań morfologicznych oraz umożliwiały odtworzenie rezerwy tkankowej tego mikroelementu (Piskin et al., 2022). Wchłanianie tego pierwiastka jest w dużym stopniu zależne od jego stanu fizycznego – dwuwartościowego i trójwartościowego (Piskin et al., 2022). Żelazo niehemowe w diecie występuje głównie w formie utlenionej lub trójwartościowej, chociaż jest bardziej prawdopodobne, że przez enterocyty zostanie wchłonięte żelazo dwuwartościowe (Gulec et al., 2014). Żelazo trójwartościowe wytrąca się w roztworach o pH powyżej 3, podczas gdy większość żelaza dwuwartościowego pozostaje rozpuszczalna przy pH obojętnym. Dlatego żelazo dwuwartościowe musi najpierw zostać rozpuszczone i schelatowane w żołądku, zanim będzie mogło zostać wchłonięte w mniej kwaśnym, proksymalnym jelicie cienkim (Conrad and Umbreit, 2002). Chelatacja zachodzi szybko przez inne składniki diety, gdy żelazo jest uwalniane do światła jelita. Te chelatory mogą działać jako wzmacniacze i inhibitory, wpływając na wchłanianie żelaza poprzez jego rozpuszczalność (Zijp et al., 2006). Skład diety jest zatem jednym z najważniejszych czynników wpływających na wchłanianie omawianego pierwiastka (Sharp et al., 2010) (ryc. 5).

**Kwas askorbinowy.** Obecność kwasu askorbinowego w diecie zwiększa wchłanianie żelaza niehemowego (Teucher et al., 2004). Kwas askorbinowy wspomaga wchłanianie żelaza, tworząc chelat z żelazem trójwartościowym  $Fe^{3+}$  przy kwaśnym pH żołądka, który to chelat jest rozpuszczalny przy zasadowym pH dwunastnicy (Lynch and Cook, 1980). Ponadto askorbinian, sól kwasu askorbinowego, działa jako pochłaniacz wolnych rodników i redukuje stopnie utlenienia żelaza do  $Fe^{2+}$ , które jest jedyną biodostępną formą dla komórek enterocytów (Smirnov, 2018).  $Fe^{2+}$  jest jedyną formą żelaza, które może być wchłaniane przez transportery żelaza jelitowych komórek enterocytów (Gulec et al., 2014). Do tej pory opublikowano liczne badania dotyczące wpływu kwasu askorbinowego na wchłanianie żelaza. Niedawno Khoja i in. (2021) donieśli, że gdy kwas askorbinowy został dodany do

produktów roślinnych (kiełki i nasiona kozieradki, miąższ owoców baobabu i liście moringi), zwiększył on wchłanianie żelaza w unieśmiertelnionej linii komórkowej gruczołaków ludzkiego jelita grubego Caco-2. He i in. (2018) zastosowali *in vitro* model komórkowy Caco-2 do zbadania wpływu kwasu fitynowego, szczawianu sodu i krzemianu sodu na biodostępność żelaza niehemowego w obecności i

nieobecności kwasu askorbinowego. Wyniki wykazały, że kwas fitynowy, szczawian sodu i krzemian sodu ograniczają wchłanianie żelaza trójwartościowego, ale kwas askorbinowy przeciwdziała temu hamującemu efektowi i zwiększa wchłanianie żelaza. Podobne wyniki uzyskali Villano i in. (2016), którzy wykazali, że kwas askorbinowy przeciwdziała hamującemu efektowi polifenoli.



Ryc. 5. Czynniki dietetyczne wpływające na biodostępność żelaza

Wykazano, że działanie witaminy C zależy od dawki (Davidsson et al., 1998), i może zwiększać wchłanianie żelaza tylko wtedy, gdy oba składniki odżywcze są przyjmowane razem (Cook and Reddy, 2001). Wchłanianie żelaza stopniowo wzrasta z 0,8% do 7,1%, gdy do płynnej formuły zawierającej 4,1 mg żelaza niehemowego dodawane są coraz większe ilości kwasu askorbinowego w zakresie od 25 do 1000 mg. Wykazano również, że 500 mg kwasu askorbinowego przyjmowanego z jedzeniem zwiększa wchłanianie żelaza sześciokrotnie, jednakże kwas askorbinowy przyjmowany 4-8 godzin wcześniej jest mniej skuteczny (Cook and Mosen, 1977). Włączenie kwasu askorbinowego do diety może wydawać się skuteczne w zwiększaniu wchłaniania żelaza, jednakże, pomijając trudności techniczne związane z przygotowaniem i przechowywaniem dań,

wynikające z niestabilności tego kwasu (Teucher et al., 2004), dodawanie go do całej diety ma raczej nieistotny wpływ na zwiększenie wchłaniania żelaza przez organizm człowieka (Cook et al., 1984; Hunt et al., 1994).

**Fityniany.** Fityniany i polifenole są głównymi inhibitorami wchłaniania żelaza z produktów roślinnych, ponieważ wiążą się z żelazem w przewodzie pokarmowym (Piskin et al., 2022). Fitynian jest naturalnie występującym składnikiem roślin i ma hamujący wpływ na biodostępność większości minerałów (Harland and Morris, 1995). Fitynian nie może być trawiony przez ludzki organizm i nie może być wchłaniany w jelicie cienkim z powodu braku endofitaz (Bohn et al., 2008). W rezultacie minerały chelatowane w fitynianie nie są biodostępne (Brouns, 2021). Hallberg i in. (1987) usunęli fitynian z otrębów za pomocą

endogennej fitazy, aby zaobserwować, jak jego usunięcie wpływa na wchłanianie i stwierdzili, że wchłanianie żelaza było znacznie zwiększone w przypadku braku fitynianu. Troesch i in. (2013) przeanalizowali dowody z badań na ludziach, oceniając wpływ fitazy na biodostępność żelaza i cynku. Doszli do wniosku, że fitaza wspomaga wchłanianie żelaza i cynku z posiłków bogatych w fityniany i może potencjalnie poprawić wchłanianie magnezu, wapnia i fosforu (Troesch et al., 2013). Dawkozależny, hamujący wpływ fitynianu sodu na wchłanianie żelaza został zbadany przez Hallberga i in. (1989). Podawali oni ludziom bułki pszenne bez fitynianu i z fitynianem (w dawkach od 2 do 250 mg). Wykazali, że hamujący wpływ fitynianu był istotnie zależny od jego ilości w bułkach. Podczas gdy 2 mg hamowały wchłanianie żelaza o 18%, to wartość ta osiągnęła 82% przy dawce fitynianu wynoszącej 250 mg. W badaniu tym ocenili również wpływ kwasu askorbinowego i stwierdzili, że dodatek kwasu askorbinowego przeciwdziałał hamującemu wpływowi fitynianu (Hallberg et al., 1989).

Uważa się, że hamujący wpływ fitynianu na wchłanianie żelaza jest wyolbrzymiony w badaniach nad pojedynczym posiłkiem w porównaniu z badaniami nad pełnowartościową dietą (Gibson et al., 2010). Na przykład, badanie pojedynczego posiłku kobiet w ciąży przeprowadzone przez Al Hasana i in. (2016) wykazało, że spożycie fitynianu hamowało biodostępność żelaza i wapnia. Z kolei Armah i in. (2015) wykazali, że regularne spożywanie diety bogatej w fitynian może zmniejszyć jego hamujący wpływ na wchłanianie żelaza niehemowego u młodych kobiet z niskim poziomem żelaza. Podobnie Hoppe i in. (2019) donieśli, że spożywanie chleba pełnoziarnistego z niską zawartością fitynianu jako części całkowitej diety nie miało znaczącego wpływu na stężenie żelaza w porównaniu ze spożywaniem chleba pełnoziarnistego z wysoką zawartością tego inhibitora. Wcześniej Mendoza i in. (2001) badali wchłanianie żelaza z owsianek zrobionych z genetycznie zmodyfikowanych rodzajów kukurydzy o niskiej zawartości fitynianu i z niemodyfikowanej kukurydzy dzikiego typu, przy czym wykorzystane kukurydze zostały wzbogacone siarczanem żelaza lub EDTA. Nie stwierdzono istotnego wpływu modyfikowanej diety o niskiej zawartości fitynianu na poprawę wchłaniania żelaza (Mendoza et al., 2001).

**Polifenole.** Polifenole występują w diecie człowieka głównie ze względu na ich obecność w warzywach, zbożach, przyprawach, herbacie, kawie, czerwonym winie i kakao (Pandey and Rizvi, 2009). Polifenole są znanymi inhibitorami biodostępności żelaza i uważa się, że działają podobnie do fitynianu, tworząc kompleksy z żelazem (Scarano et al., 2023). Wykazano, że polifenole mają zdolność do wiązania żelaza, z powodu występowania w nich grup katecholowych i galoilowych. Niektóre badania wykazały, że struktura 6,7-dihydroksylowa, katechol pierścienia B, grupy galoilowe, wiązanie podwójne 2,3 oraz grupy 3- i 5-hydroksylowe współobecne z grupą 4-keto są związane z właściwościami chelatującymi i dlatego są kandydatami na miejsca wiązania żelaza (Perron and Brumaghim, 2009; Wang et al., 2021). Co ciekawe, przy użyciu komórek Caco-2 wykazano, że niektóre polifenole, takie jak katechina i kemferol, wspomagają wchłanianie żelaza, natomiast mirycetyna, mirycetyna-3-glukozyd, kwercetyna i kwercetyna-3-glukozyd były inhibitorami wchłaniania tego pierwiastka (Hart et al., 2015, 2017).

Petry i in. (2010) zbadali wpływ polifenoli fasoli (20, 50 i 200 mg) na wchłanianie żelaza u ludzi. Aby sprawdzić wpływ polifenoli fasoli na wchłanianie żelaza, do mąki chlebowej, w której kwas fitynowy został zniszczony podczas fermentacji ciasta, dodawano coraz większe ilości łupin fasoli czerwonej jako źródła polifenoli. Średnie wchłanianie żelaza z całej fasoli wyniosło 2,5%. Dwadzieścia mg polifenoli fasoli nie miało wpływu na wchłanianie żelaza, natomiast 50 mg i 200 mg polifenoli z fasoli zmniejszyło biodostępność żelaza odpowiednio o 14% i 45%, co pokazuje, że polifenole z czerwonej fasoli hamują biodostępność żelaza w sposób zależny od dawki. Porównanie wyników badań wykazało, że defitynizacja nie zwiększa wchłaniania żelaza w obecności polifenoli, ale w ich nieobecności wchłanianie wzrasta 3,4-krotnie (Petry et al., 2010).

Bioaktywne polifenole w diecie hamują wchłanianie żelaza hemowego w sposób zależny od dawki. Niewielkie ilości związków polifenolowych obecnych w żywności są w stanie zmniejszyć transport żelaza hemowego przez enterocyty jelitowe. Jednak hamującemu wpływowi związków polifenolowych w pożywieniu na wchłanianie żelaza hemowego można przeciwdziałać za pomocą kwasu

askorbinowego i można tego uniknąć, zmniejszając spożycie polifenoli podczas przyjmowania kwasu askorbinowego. Regularne spożywanie kwasu askorbinowego może łatwo przeciwdziałać hamującemu wpływowi niskich stężeń polifenoli w pożywieniu na wchłanianie żelaza hemowego, ale nie może przeciwdziałać hamującemu wpływowi wysokich stężeń polifenoli (Ma et al., 2011). Badanie przeprowadzone przez Ndiaye i in. (2020) wykazało, że herbata bogata w polifenole zmniejszyła wchłanianie żelaza z chleba pszennego wzbogaconego siarczanem żelaza lub fumaranem żelaza o 56-72% u senegalskich matek i ich dzieci. Lazrak i in. (2021) zbadali biodostępność żelaza z NaFe-EDTA dodanego do posiłków na bazie mąki pszennej zarówno u kobiet bez niedokrwistości, jak i u kobiet z niedokrwistością aplastyczną, spożywających tradycyjną marokańską zieloną herbatę, która zawierała 492 mg kwasu galusowego/ml polifenoli na porcję dziennie. Wyniki wykazały, że spożycie herbaty zmniejszyło wchłanianie żelaza z NaFe-EDTA o ponad 85% zarówno u kobiet z niedokrwistością aplastyczną, jak i u kobiet bez niedokrwistości. Frakcyjna absorpcja żelaza z posiłków na bazie mąki pszennej z herbatą i bez herbaty była około dwukrotnie wyższa u kobiet z niedokrwistością aplastyczną niż u kobiet bez niedokrwistości. Suplementacja żelaza w postaci NaFe-EDTA nie może przewyciężyć zahamowania absorpcji tego pierwiastka przez polifenole z herbaty, nawet w niedokrwistości aplastycznej, gdzie absorpcja żelaza jest silnie zwiększona (Lazrak et al., 2021).

**Błonnik pokarmowy.** Błonnik pokarmowy jest jednym z głównych składników jadalnych części roślin. Jest on odporny na trawienie i wchłanianie w jelicie cienkim człowieka i ulega całkowitej lub częściowej fermentacji w jelicie grubym (Dhingra et al., 2012). Badania analizujące związek między biodostępnością żelaza a zawartością błonnika pokarmowego wykazały niejednoznaczne wyniki (Feltrin et al., 2009). nierozpuszczalny błonnik pokarmowy hamuje biodostępność minerałów. Jednak rozpuszczalny błonnik ma mniejszy wpływ na wchłanianie żelaza w jelitach (Bosscher et al., 2003). Agrizzi Verediano i in. (2023) przeanalizowali dowody dotyczące wpływu błonnika pokarmowego na wchłanianie żelaza i biomarkery związane z poziomem tego pierwiastka. Badania oceniały błonnik pokarmowy w postaci fruktooligosacharydów, galaktooligo-

sacharydów, inuliny, pektyny, gumy guar, oligofruktozy, ksylooligosacharydów i mannanooligosacharydów. Wyniki nie wykazały istotnych powiązań między spożyciem błonnika a biomarkerami związanymi z wchłanianiem i poziomem żelaza (hemoglobina i frakcyjna absorpcja żelaza). Jednak obecne dowody mogą być niewystarczające, aby unieważnić zalecenie błonnika pokarmowego jako środka modyfikującego biodostępność i wchłanianie żelaza w diecie (Agrizzi Verediano et al., 2023).

Weinborn i in. (2017) przeprowadzili badanie dotyczące wpływu mieszanki prebiotycznej rozpuszczalnych włókien (inuliny, polidekstrozy, gumy arabskiej i gumy guar) na poziom żelaza hemowego i niehemowego. Odkryli, że podczas gdy mieszanka prebiotyczna poprawiała wchłanianie żelaza hemowego, wchłanianie żelaza niehemowego nie zostało zmienione (Weinborn et al., 2017). Inne badanie na ludziach dotyczące zwiększenia efektów inuliny przeprowadzili Petry i in. (2012). Jednak zgłosili, że inulina nie wpływa na wchłanianie żelaza u dorosłych kobiet. Niedawne badanie *in vivo* na szczurach na temat biodostępności wzbogaconego żelazem jogurtu uzupełnionego o inulinę długo- i krótkołańcuchową zostało opublikowane przez Mohammeda i in. (2021). Wyniki wykazały, że jogurt wzbogacony inuliną, zwłaszcza inuliną długołańcuchową i żelazem, ma obiecujący wpływ na leczenie niedoboru żelaza poprzez poprawę jego wchłaniania. Możliwym mechanizmem zwiększonego działania prebiotyków może być to, że prebiotyki aktywują wchłanianie żelaza poprzez fermentację prebiotyczną wykonywaną przez pożyteczne mikroorganizmy w okrężnicy, które produkują krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) (You et al., 2022). SCFA mogą pomóc obniżyć pH zawartości światła jelita, poprawić rozpuszczalność żelaza poprzez zwiększenie redukcji Fe(III) do Fe(II) i zwiększyć powierzchnię absorpcyjną poprzez stymulację proliferacji komórek nabłonkowych (Capuano, 2017).

**Wapń.** Wyniki badań różnych autorów na temat wpływu wapnia na wchłanianie żelaza hemowego i niehemowego nie są zdecydowanie jednoznaczne. Hallberg i in. (1991) ustalili, że 40–300 mg wapnia (w postaci chlorku) miało zależny od dawki efekt hamujący na wchłanianie 5 mg żelaza niehemowego (w postaci siarczanu), ale większe ilości wapnia nie powodowały dalszego hamowania. Wymieniony wyżej zespół ustalił również, że 165 mg wapnia

(w postaci chlorku) zmniejszyło wchłanianie 5 mg żelaza hemowego (w postaci hemoglobiny króliczej), nie ustalono natomiast krzywej dawka-odpowiedź dla wpływu wapnia na wchłanianie żelaza hemowego (Hallberg et al., 1991, 1993). Dowody na wpływ wapnia na wchłanianie żelaza pochodzą głównie z badań Hallberga i in. (1991, 1993) oraz Dawson-Hughes i in. (1986), którzy nie wyizolowali wpływu wapnia od wpływu innych składników diety, a ponadto wyciągnęli wnioski na podstawie pojedynczych posiłków. Natomiast wyniki jedyne badania, w którym przeanalizowało wpływ wapnia (w postaci węglanu) na wchłanianie żelaza niehemowego (w postaci siarczanu) przyjmowanego na pusty żołądek, nie potwierdziły hipotezy hamowania (Cook et al., 1991). W badaniu Gaitán i in. (2011) przyjmowano łącznie 600 mg wapnia i 37 mg żelaza niehemowego lub 300 mg wapnia i 18 mg żelaza niehemowego. Badanie to również nie wykazało krzywej dawka-odpowiedź dla wpływu wapnia na wchłanianie żelaza niehemowego lub hemowego.

Dotychczasowe wyniki badań sugerują, że wapń wpływa na wchłanianie żelaza poprzez regulację białek transportujących żelazo w enterocytach (Lönnerdal, 2010). Mechanizm tych reakcji nie jest w pełni zrozumiały, a w literaturze znaleziono tylko próby jego wyjaśnienia. Sugerowano między innymi, że działanie hamujące wapnia może wystąpić na końcowych etapach transportu z komórek śluzówki do osocza po tym, jak dwie formy żelaza dostaną się do wspólnej puli żelaza komórkowego, prawdopodobnie dlatego, że te dwie formy żelaza mają różne receptory na komórkach śluzówki (Hallberg et al., 1993). Jednak wyniki innych badań potwierdzają, że chociaż istnieją różnice w receptorach dla żelaza hemowego i niehemowego, działanie hamujące wapnia może wystąpić podczas początkowego wejścia żelaza do komórek śluzówki poprzez hamowanie transportu tego pierwiastka (Roughead et al., 2005). Mechanizm ten nie jest w pełni zrozumiały, pomimo iż udokumentowano hamujący wpływ wapnia na biodostępność żelaza. Benkhedda i in. (2010) wykazali mianowicie, że wapń zmniejszył wchłanianie żelaza z 10,2% do 4,8%; jednak wpływ wapnia różnił się znacząco między osobami o podobnych zapasach żelaza. Autorzy doszli do wniosku, że oprócz ilości żelaza skumulowanego w organizmie i rodzaju diety,

osobnicze zmienne fizjologiczne lub genetyczne znacząco wpływają na wchłanianie żelaza u osób o podobnych zapasach tego pierwiastka w organizmie (Benkhedda et al., 2010). W tym kontekście czynniki inne niż status żelaza mogą wpływać na ekspresję jego transporterów, odpowiedzialnych za wchłanianie tego mikroskładnika w jelitach i ich lokalizację komórkową (Lönnerdal, 2010).

Toxqui i in. (2013) zbadali, czy spożywanie produktu mlecznego wzbogaconego żelazem i witaminą D ma dodatkowy wpływ na metabolizm żelaza u kobiet miesiączkujących z niedoborem żelaza w porównaniu ze spożyciem odpowiedniego produktu z dodatkiem wyłącznie tego mikroelementu. Spożywanie wzbogaconego żelazem produktu mlecznego, który zapewniał 100 % wymaganego dziennego spożycia tego mikroelementu, nie poprawiło jego statusu u kobiet z jego niedoborem w ciągu czterech miesięcy w randomizowanym badaniu kontrolowanym. Wyniki wykazały, że spożywanie wzbogaconego żelazem mleka nie poprawiło statusu tego pierwiastka u kobiet z jego niedoborem i miesiączkujących. Autorzy doszli do wniosku, że przyczyną tego efektu była obecność wapnia i kazeiny w produkcie (Toxqui et al., 2013). Walczyk i in. (2014) zbadali wpływ wapnia (0, 100 i 200 mg/posiłek) na wchłanianie żelaza z napoju na bazie kazeiny/serwatki wzbogaconego siarczanem żelaza w nieobecności i obecności kwasu askorbinowego (0, 42,5 i 85 mg/posiłek) w serii randomizowanych badań krzyżowych u dzieci w wieku szkolnym z niedoborem żelaza (IR) oraz z niedokrwistością spowodowaną niedoborem tego pierwiastka (IDA). W przypadku braku wapnia i kwasu askorbinowego wchłanianie żelaza z napoju kazeinowego/serwatkowego było o 20% niższe u dzieci z IR niż u dzieci z IDA. Dodatek wapnia zmniejszył średnie wchłanianie żelaza o 18-27%, przy czym efekt był większy przy dużych dodatkach wapnia. Kwas askorbinowy w stosunku molowym 2:1 lub 4:1 zwiększał wchłanianie żelaza o współczynnik 2-4 i znacznie nadkompensował hamujący wpływ wapnia na wchłanianie żelaza w sposób zależny od dawki. Sole wapnia (stosowane jako suplementy) i mleko/produkty mleczne miały podobne efekty (Walczyk et al., 2014).

**Białka.** Białka są inhibitorami lub wzmacniaczami wchłaniania żelaza, w zależności od ich źródła. Podczas gdy białka z mięsa występują jako wzmacniacze (Björn-Rasmussen

and Hallberg, 1979; Hurrell et al., 2006), inne białka, takie jak jaja, były zgłaszane jako inhibitory (Ishikawa et al., 2007). Kim i in. (1995) przeprowadzili kompleksowe badanie porównujące wpływ białek z różnych źródeł (wieprzowiny, albuminy jaj, żółtka jaj, soi i kazeiny) na wchłanianie żelaza i jego rozpuszczalność w jelitach. Stwierdzili, że dodatek białka wieprzowego zwiększał biodostępność żelaza i jego rozpuszczalność w jelitach, natomiast dodatek żółtka jaja hamował procesy te w najwyższym stopniu (Kim et al., 1995). Cook i in. (1981) zbadali wpływ różnych półocyszczonych białek, w tym kazeiny, albuminy jaj i izolowanego białka sojowego. Gdy albumina jaj i kazeina zostały zastąpione w półsyntetycznym posiłku w ilościach równoważnych białku pełnowartościowemu, zaobserwowano zbliżoną średnią absorpcję żelaza (2,5% i 2,7%), natomiast izolowane białko sojowe zmniejszyło wchłanianie do 0,5% (Cook et al., 1981). Lynch i in. (1994) ustalili wkład składników izolatu białka sojowego w hamowanie wchłaniania żelaza. Doszli do wniosku, że dwoma głównymi inhibitorami wchłaniania żelaza w izolatach białka sojowego była część związana z białkiem, znajdująca się we frakcjach kwasu fitynowego i konglicyny (7S).

Tkanki zwierzęce, takie jak wołowina, kurczak, ryba, wieprzowina i jagnięcina, mają pozytywny wpływ na wchłanianie niehemożelaza z diety (Cook and Monsen, 1976). Wzmacniający wpływ tkanek zwierzęcych na wchłanianie niehemożelaza został po raz pierwszy ogłoszony przez Layrisse i in. (1968) – autorzy ci wykazali, że mięśnie cielęce, wątroba cielęca i ryby zwiększają wchłanianie niehemożelaza o 150% u ludzi spożywających posiłki z kukurydzy i czarnej fasoli (Layrisse et al., 1968). Później Bjorn-Rasmussen i Hallberg (1979) poinformowali, że dodatek kurczaka, wołowiny, ryby lub grasicy cielęcej do mączki kukurydzianej zwiększa wchłanianie żelaza niehemożelaza. Badania tych autorów wykazały, że mięso zwiększa wchłanianie żelaza poprzez inaktywację czynników luminalnych, które to czynniki zapobiegają wchłanianiu tego pierwiastka. Ponadto wymienieni autorzy stwierdzili, że najbardziej prawdopodobnym mechanizmem tego efektu jest tworzenie transportera luminalnego, który transportuje żelazo do błony komórek błony śluzowej (Björn-Rasmussen and Hallberg, 1979).

O pozytywnym wpływie różnych gatunków mięsa na biodostępność żelaza informowali

także inni badacze zajmujący się tym problemem. Engelmann i in. (1998) po dodaniu 25 g chudej wołowiny do 80 g puree warzywnego odnotowali wzrost wchłaniania żelaza niehemożelaza u niemowląt. Bech i in. (2003) ustalili, że niewielka ilość wieprzowiny (>50 g) dodana do posiłku o niskiej biodostępności żelaza, bogatego w inhibitory i ubogiego we wzmacniacze (7,4 mg witaminy C i 220 mg fitynianu) zwiększa biodostępność żelaza w sposób zależny od dawki (Bech et al., 2003). Navas-Carretero i in. (2008) zbadali wpływ rybiego mięsa (łososia) na biodostępność żelaza niehemożelaza z bogatej w fityniany mączki fasolowej i ustalili, że mięso rybne dodane do tej mączki znacznie poprawiło wchłanianie żelaza u kobiet z niedoborem tego mikroelementu (Navas-Carretero et al., 2008). O'Flaherty i in. (2019) wykazali, że wzbogacenie dziecięcych płatków ryżowych mięsem z nerek, serca i płuc poprawiło wchłanianie żelaza niehemożelaza odpowiednio do 207,13%, 265,28% i 171,21%.

Mechanizm wzmacniającego wpływu tkanek zwierzęcych, znany jako czynnik mięsny, nie został dotychczas zidentyfikowany. Hurrell i in. (2006) próbowali sklasyfikować czynnik mięsny. Wchłanianie żelaza niehemożelaza poprawiło się odpowiednio o 180% i 100%, gdy liofilizowane mięso wołowe i mięsień kurczaka porównano z albuminą jaj. Ustalili, że zwierzęca tkanka mięśniowa ma wpływ związany z białkiem i/lub peptydem na wchłanianie żelaza, ale także inne zmienne, takie jak glikozaminy, mogą również odgrywać rolę w procesach wchłaniania tego pierwiastka (Hurrell et al., 2006).

**Kwas szczawiowy i szczawiany.** Kwas szczawiowy i szczawiany są uważane za niepożądane składniki diety ludzi i zwierząt. Nadmierne spożycie roślin bogatych w szczawiany może prowadzić do hiperoksalurii, która może skutkować kamieniami nerkowymi i pęcherzowymi, a w najgorszym przypadku obrzękiem nerek i zwapnieniem (Garland et al., 2020). Donoszono, że kwas szczawiowy hamuje wchłanianie wapnia (Heaney et al., 1988) i cynku (Kelsay and Prather, 1983). Natomiast jego wpływ na wchłanianie żelaza jest kontrowersyjny. Badania na szczurach wykazały, że wpływ oczyszczonego kwasu szczawowego dodanego do diety jest neutralny (Van Campen and Welch, 1980; Gordon and Chao, 1984). Badanie na ludziach także wykazało, że wpływ kwasu szczawowego na wchłanianie żelaza jest nieistotny. Wymienieni autorzy zasugerowali, że



większość żelaza w posiłku występuje w postaci żelaza w fazie trawienia w żołądku i dwunastnicy. Gdy żelazo występuje w formie dwuwartościowej, np. w produktach bogatych w kwas askorbinowy, to kwas szczawiowy może ograniczać wchłanianie tego pierwiastka poprzez produkcję nierozpuszczalnego szczawianu żelaza (Storcksdieck genannt Bonsmann et al., 2008). Z kolei Gupta i in. (2006) podali, że kwas szczawiowy jest najistotniejszym inhibitorem wchłaniania żelaza i wapnia z zielonych liściastych warzyw.

**5. Wymagania żywieniowe dawców krwi.** Wymagania żywieniowe dawców krwi są szczególnie istotne w celu zapewnienia zdrowia i dobrego samopoczucia zarówno dawców, jak i osób otrzymujących od nich krew. Dawcy krwi powinni zwracać szczególną uwagę na swoją dietę, aby zapewnić sobie odpowiednią podaż kluczowych składników odżywczych i płynów, żeby mogli po donacji szybko się regenerować i utrzymać optymalne zdrowie (ryc. 6).



Ryc. 6. Wymagania żywieniowe dawców krwi

Ze względu na utratę żelaza wraz z oddawaną krwią, dieta dawcy krwi i wchłanianie z niej żelaza są szczególnie istotne dla zapewnienia homeostazy tego pierwiastka w organizmie, a tym samym dla utrzymania właściwego poziomu Hb. Dużą rolę diety w utrzymaniu homeostazy żelaza w organizmie wykazały badania przeprowadzone na grupie holenderskich dawców (Timmer et al., 2020). Autorzy tych badań ustalili, że u dawców, którzy przyjmowali z pokarmem większe ilości żelaza hemowego i mniejsze ilości żelaza niehemowego poziomy Hb i ferrytyny były wyższe. Żelazo przyjmowane wraz z dietą jest ściśle powiązane z poziomem Hb i ferrytyny. Na podstawie badania wpływu doustnej suplementacji żelaza po oddaniu krwi u uczestników z niedoborem żelaza, którzy nie przyjmowali suplementów stwierdzono duże zróżnicowanie tempa regeneracji Hb, oraz czasu regeneracji

znacznie przekraczającego zalecany minimalny odstęp między donacjami, wynoszący 56 dni. Stały wzrost intensywności regeneracji Hb stwierdzono u uczestników, u których przed donacją poziom ferrytyny był niższy niż 50 ng/ml, przyjmujących 37,5 mg pierwiastkowego żelaza dziennie. Wzrost poziomu Hb powyżej wartości wyjściowych (powyżej 50 ng/ml) u dawców z niedoborem żelaza, którzy otrzymywali jego suplementację po ostatniej donacji, odzwierciedlał wcześniej istniejącą względną anemię, mimo że od poprzedniego oddania krwi minęło co najmniej 120 dni. U dawców, którzy nie przyjmowali suplementów żelaza poziom ferrytyny nie powrócił do poziomu sprzed donacji w ciągu 168 dni. Autorzy tego badania stwierdzili również, że suplementacja żelaza w równym stopniu poprawiła poziom Hb i czas regeneracji tego mikroelementu u dawców płci męskiej i

żeńskiej, a w analizie eksploracyjnej wykazano, że uczestnicy z większym prawdopodobieństwem osiągnęli poziom Hb żylnej wynoszący 12,5 g/dl lub więcej w ciągu 56 dni dzięki suplementacji żelazem (Timmer et al., 2020).

Chociaż bezwzględna wielkość spadku poziomu Hb po pojedynczej donacji krwi była stosunkowo niewielka i miała nieistotne znaczenie kliniczne, to należy podkreślić, że systematyczne oddawanie krwi jest procesem iteracyjnym, który prowadzi do postępującej utraty żelaza i do anemii u niektórych cyklicznych dawców, dlatego ważne jest, aby ubytek Hb po donacji został uzupełniony przed donacją kolejną. Przedstawione wyżej wyniki badań Timmera i in. (2020) są zgodne z wynikami uzyskanymi przez Simona i in. (1981), którzy wykazali spadek poziomu ferrytyny u częstych dawców przy braku suplementacji żelaza.

Badanie znaczenia suplementacji żelaza u częstych dawców (4-6 razy w roku) wykazało, że właściwy poziom ferrytyny utrzymywał się u dawców przyjmujących 20 mg żelaza pierwiastkowego dziennie, natomiast spadał u dawców w grupach kontrolnych, którym podawano placebo. Tylko u dawców przyjmujących 40 mg suplementu dziennie poziom ferrytyny wzrastał, co skutkowało dodatnim bilansem żelaza (Radtke et al., 2004).

Wyniki badań *The Hemoglobin and Iron Recovery Study (HEIRS)* przeprowadzonych w 2012 r. w czterech amerykańskich centrach krwiodawstwa uczestniczących w programie *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)* sugerują, że regeneracja hemoglobiny u wielu dawców trwa znacznie dłużej niż to zgłaszano w badaniach wcześniejszych, na podstawie których ustalono odstęp między donacjami wynoszący 8 tygodni. Jednakże dowody na poparcie ośmiotygodniowego standardu opierały się na badaniach przeprowadzonych na małej liczbie młodych uczestników z wysokim poziomem żelaza (np. Wadsworth, 1955) lub na ograniczonych danych uzyskanych od regularnych dawców (np. Fowler and Barer, 1942), zanim dostępne były wiarygodne pomiary poziomu żelaza. Nowsze badania, wykorzystujące metodę karboksyhemoglobiny do ilościowego określenia całkowitej masy hemoglobiny wykazały, że hemoglobina była uzupełniana średnio 36 dni po donacji, ale badania te miały ograniczoną generalizację,

ponieważ były ograniczone tylko do młodych mężczyzn (Pottgiesser et al., 2008).

Pachikian i in. (2020) przedstawili wyniki nowatorskiego badania, oceniającego wpływ suplementacji żelaza na biomarkery statusu tego mikroelementu i homeostazy oraz na sprawność fizjologiczną dawców. W ich randomizowanym, podłużnym badaniu (sposób prowadzenia badania, który pozwala obserwować te same osoby wielokrotnie, na przestrzeni wielu lat) uczestniczyło czterdziestu czterech umiarkowanie wytrenowanych mężczyzn w wieku 18-40 lat, którzy nigdy nie byli dawcami krwi. Mężczyzn tych przebadano przed i po oddaniu krwi, aby ocenić liczne wskaźniki hematologiczne i biomarkery statusu żelaza oraz sprawności fizjologicznej. Trzy z czterech grup przydzielono do oddania standardowej pełnej krwi (WB) dwukrotnie, w odstępie trzech miesięcznych, natomiast czwarta grupa (kontrolna) – oddała krew pozorowaną dwa razy w odstępie trzech miesięcy (donacja symulowana). Ponieważ badani mieli związane oczy podczas oddawania krwi, żaden z nich nie wiedział, czy ich donacja była prawdziwa, czy symulowana. Grupa kontrolna otrzymała tabletki placebo, bez zawartości żelaza, podobnie jak jedna z trzech grup, która oddała 470 ml WB. Pozostałe dwie grupy otrzymały pigułki zawierające 20 mg lub 80 mg pierwiastkowego żelaza w postaci glukonianu żelazawego, z instrukcją przyjmowania jednej pigułki dziennie przez 28 dni po donacji. Symulowana donacja i tabletki placebo zapewniły istotną ochronę przed zakłóceniem powiązań między donacją, biomarkerami i wydajnością ćwiczeń, a także przed wpływem uzupełniającego żelaza na te powiązania. W rezultacie oceny wpływu donacji na wytrzymałość fizjologiczną i wpływu egzogenego żelaza na wskaźniki wydajności sportowej były odpowiednio kontrolowane. Pomiary wykonywano jeden tydzień przed donacją, a następnie w odstępach dwudniowych oraz jedno-, dwu- i czterotygodniowych. Autorzy stwierdzili, co nie jest zaskakujące, że donacja ma mierzalny wpływ na biomarkery erytrocytarne i na poziom żelaza, obserwowany już po pierwszej donacji i często postępujący po donacjach kolejnych. Mniej oczekiwane okazały się wyniki wykazujące, że ani 20 mg, ani 80 mg żelaza przyjmowanego przez 28 dni po donacji nie wystarczało, aby znacząco uzupełnić jego ilość we krwi po donacji w porównaniu z grupą, która

nie suplementowała tego pierwiastka. Natomiast zarówno niższe, jak i wyższe dawki żelaza łagodziły szkodliwe skutki donacji na wydajność fizjologiczną.

Pachikian i in. (2020) stwierdzili, że kinetyka odzyskiwania masy hemoglobiny i poziomów ferrytyny po czterech tygodniach od donacji nie różniła się między grupami dawców, którzy przyjmowali tabletki o zawartości żelaza 0mg, 20mg i 80 mg. Jednak spadek hepcydyny i wzrost rozpuszczalnego receptora transferyny (sTfR) różnił się u dawców w zależności od ilości żelaza w tabletkach. Odzysk hepcydyny u osób przyjmujących 80 mg żelaza był porównywalny z odzyskiem w grupie z symulowaną donacją, podczas gdy poziom sTfR zmieniał się inaczej u osób przyjmujących 20 mg lub 80 mg żelaza. Autorzy cytowanej publikacji postulowali, że niektóre aspekty homeostazy żelaza i żelaza funkcjonalnego w tkankach są modyfikowane przez suplementację tego pierwiastka po donacji. Ponadto ich badania wykazały, że spośród ośmiu wskaźników sprawności fizjologicznej, maksymalna moc wyjściowa ( $P_{max}$ ) i szczytowe zużycie tlenu ( $VO_2$  peak) zwiększały się podobnie w grupach suplementujących 20 mg i 80 mg żelaza oraz w grupie placebo (symulowana donacja), natomiast między grupą placebo, a grupą przyjmującą WB wzrost wskaźników był zróżnicowany. Na podstawie uzyskanych wyników doszli do wniosku, że suplementacja żelaza w dawce 20 mg lub większej chroni dawców krwi przed skutkami powtarzanej donacji, co ich zdaniem może być spowodowane zachowaniem aktywności enzymatycznej w mitochondriach mięśni szkieletowych, a nie zdolnością transportu tlenu (Pachikian i in., 2020). Ponadto z wyników badań tych autorów można wyciągnąć dodatkowy wniosek, że w przeciwieństwie do aktualnej w wielu krajach praktyki, polegającej na zalecaniu suplementacji żelaza dla «częstych» dawców oraz dla osób z niskim poziomem hemoglobiny, nawet dawcy z wysokim poziomem tego mikroelementu mogą odnieść korzyści z zażywania żelaza egzogenego.

Wyniki badań Pachikian i in. (2020) sugerują, że należałoby zmienić dotychczasowe poglądy dotyczące suplementacji żelaza, mianowicie odrzucić aktualne stanowisko według którego suplementacja żelaza jest wskazana tylko w przypadku osób, u których wykazano niedobór tego pierwiastka (paradygmat

«ryzyka») lub istnieje u nich ryzyko, że są na niedobór narażeni i przyjąć metodę «uzupełniania żelaza» (paradygmat «uzupełniania żelaza») w celu jego suplementacji (Spencer, 2020).

U dawców krwi spożywanie żelaza jest bardzo ważne dla utrzymania homeostazy tego pierwiastka w organizmie oraz dla utrzymania odpowiedniego poziomu hemoglobiny po utracie żelaza podczas donacji. Pełne oddanie krwi wiąże się z utratą około 225–250 mg tego mikroelementu (O'Brien and Goldman, 2017). Dieta zazwyczaj zawiera żelazo hemowe (znajdujące się w produktach pochodzenia zwierzęcego) o wysokiej biodostępności (15-35 %) i żelazo niehemowe (znajdujące się głównie w produktach roślinnych) o biodostępności 1-20 % (Cao et al., 2014). Żelazo hemowe stanowi zazwyczaj tylko około 15% całkowitego jego spożycia w diecie (Cao et al., 2014).

Dwa badania dawców krwi (Cable et al., 2012; Kotzé et al., 2015) nie wykazały związku między spożyciem produktów bogatych w żelazo a zapasami tego mikroelementu, ani związku z poziomem hemoglobiny, natomiast związek pomiędzy zapasami żelaza a spożyciem mięsa wykazano tylko w jednym badaniu dawców (Rigas et al., 2014). Dotychczas nie wiadomo, czy spożywanie żelaza hemowego i niehemowego w diecie jest pozytywnie związane z poziomem hemoglobiny i zapasami tego pierwiastka u dawców krwi (Timmer et al., 2020).

Aktywność fizyczna może również wpływać na poziom hemoglobiny. W dostępnej literaturze znaleziono dwie ogólne hipotezy dotyczące tego związku. Po pierwsze, aktywność fizyczna może obniżyć poziom Hb poprzez utratę żelaza wraz z potem, moczem i za pośrednictwem przewodu pokarmowego, a także poprzez hemolizę lub hemodylucję wywołane wysiłkiem fizycznym (Hinton, 2014). Po drugie, aktywność fizyczna może zwiększyć poziom hemoglobiny, ponieważ ten rodzaj aktywności wymusza transport większej ilości tlenu przez hemoglobinę w całym organizmie (Otto et al., 2013).

Liczba badań na temat wpływu aktywności fizycznej na poziom ferrytyny (tj. miary zapasów żelaza) jest ograniczona (Strain and Cashman, 2009; Lynch, 2012), szczególnie w przypadku dawców krwi, a wyniki tych badań są niejednoznaczne (Bourque et al., 1997; Milman

and Kirchoff, 1999; Murray-Kolb et al., 2001; Schumacher et al., 2002).

Z kolei badania przeprowadzone na grupie szwajcarskich dawców krwi wykazały, że sugerowana zmiana diety skutkowała u nich zmniejszoną liczbą przypadków anemii oraz przypadków niedoborów żelaza (O'Meara et al., 2011).

Suplementacja żelaza może być zalecana osobom z grup wysokiego ryzyka i stanowi leczenie niedokrwistości pierwszego wyboru, jest skuteczna i niedroga, jeśli jest stosowana prawidłowo (Zimmermann and Hurrell, 2007). Jednakże konwencjonalne metody uzupełniania niedoboru żelaza poprzez jego suplementację mogą powodować żołądkowo-jelitowe skutki uboczne, takie jak bóle brzucha, nudności czy zatwardzenie (Hoppe et al., 2013). Wydaje się zatem, że działania oparte na właściwej diecie stanowią najlepszą metodę uzupełniania niedoborów żelaza we krwi dawcy i są znacznie bezpieczniejsze od suplementacji tego mikroelementa.

**6. Zapobieganie niedoborom żelaza u dawców krwi.** W Polsce obecnie stosowanym badaniem przesiewowym w celu przyjęcia dawcy krwi do jej oddania jest ocena poziomu hemoglobiny (Hb) metodą kapilarną (z palca): z  $Hb \geq 12,5$  g/dl w przypadku kobiet i  $13,5$  g/dl w przypadku mężczyzn. Niektóre kraje przyjęły wyższe normy dla mężczyzn (np.  $13,0$  lub  $13,5$  g/dl), odzwierciedlające wyższy zakres normy dla Hb w ich populacji (Karp and King, 2010). Minimalny dopuszczalny poziom hemoglobiny ma zapobiec pobieraniu krwi od dawców z anemią, ale nie zapobiega pobieraniu krwi od dawców z niedoborem żelaza. Do oceny poziomu żelaza stosowano różne testy laboratoryjne, w tym poziom ferrytyny, stężenie rozpuszczalnego receptora transferyny (sTfR), stosunek sTfR/ferrytyny, protoporfiryny cynkowej (ZPP), parametry erytrocytów i inne (Vuk et al., 2017).

Współczesna norma dla poziomu hemoglobiny obowiązująca w Polsce dla dawców krwi przed jej oddaniem (kobiety  $\geq 12,5$  g/dl; mężczyźni  $13,5$  g/dl) jest kontrowersyjna. Poziom Hb wynoszący  $12,5$  g/dl jest wyższy od dolnej granicy normy dla kobiet i niższy od dolnej granicy normy dla mężczyzn. Raporty sprzed kilkunastu lat informowały, że 10% prób oddania krwi pełnej zostało wykluczonych z powodu niskiego poziomu Hb (Mast, 2014).

Badania przesiewowe wskaźników hemoglobiny i żelaza pomagają rozpoznać dawców narażonych na ryzyko późniejszej anemii i wspomagają strategie zapobiegania tej chorobie. Baart i in. (2013) wykazali, że subkliniczny niedobór żelaza jest powszechny wśród dawców krwi, którzy spełniają kryteria Hb dla donacji.

W stanie ujemnego bilansu żelaza, gdy zapotrzebowanie na ten mikroelement po utracie krwi przekracza zdolność organizmu do jego wchłaniania, morfologia i wskaźniki erytrocytów pozostają prawidłowe, podczas gdy poziom ferrytyny w surowicy jest obniżony. Synteza hemoglobiny pozostaje niezmienną, dopóki poziom żelaza w surowicy utrzymuje się w normie. Uważa się, że zapasy żelaza w szpiku kostnym są całkowicie wyczerpane, gdy poziom ferrytyny w surowicy jest niższy niż  $15 \mu\text{g/l}$ . Często określa się to jako stadium utajone lub erytropoeza z niedoborem żelaza (IDE). Gdy poziom ferrytyny spadnie poniżej  $15 \mu\text{g/l}$ , rozpoczyna się niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza, a hemoglobina i hematokryt zaczynają spadać (Reddy et al., 2020).

Receptory transferyny znajdują się na powierzchni czerwonych krwinek, a ich synteza wzrasta, gdy dostępność żelaza jest zmniejszona. Są one wydalane do krwi, stąd nazwa stężenie rozpuszczalnego receptora transferyny (sTfR). Jeśli ich poziom jest wyższy od normalnego zakresu referencyjnego, wskazuje to na niedobór żelaza w tkankach przy braku innych dolegliwości, które zwiększają poziom sTfR, a mianowicie stanów zapalnych wątroby, talasemii, niedokrwistości hemolitycznej i stanów niedotlenienia (np., przebywanie na dużej wysokości) (Worwood, 2002). Ze względu na brak standardu odniesienia i zmienność testu, wartości sTfR są łączone z pomiarami ferrytyny w stosunku «log sTfR/ferrytyna». W przypadku wartości o zbyt dużej zmienności, logarytmiczna konwersja sprawia, że dane są bardziej liniowe (Suominen et al., 1998).

Zarówno stosunek sTfR/log ferrytyny, jak i stosunek log (sTfR/ferrytyna) można zastosować do odróżnienia IDE od niedoboru żelaza magazynowanego. Obecnie nie ma wystarczających danych w literaturze dla porównania tych wskaźników. Castel i in. (2012) odkryli, że na podstawie stosunku transferyny (g/l)/log [ferrytyny ( $\mu\text{g/l}$ )] można oddzielić pacjentów z ferrytyną  $< 20 \mu\text{g/l}$  (niedobór żelaza) od pacjentów z ferrytyną  $> 100 \mu\text{g/l}$  (bez niedoboru

żelaza). Mediana stosunku Tf/log (ferr) w grupie bez niedoboru żelaza w ich badaniu wynosiła 0,84 (Castel et al., 2012).

Oszacowanie log sTfR/ferrytyny ma kilka zalet. Wymaga tylko dwóch parametrów, które odzwierciedlają funkcjonalny przedział żelaza i korelują z jego wyczerpanymi zapasami. «Wskaźnik» sTfR/log ferrytyny został użyty do odróżnienia ubytku żelaza od IDE (Suominen et al., 1998). Skikne i in. (1990) oraz Cook i in. (2003) wykazali zaletę stosowania wskaźnika log sTfR/ferrytyny i ocenili zapasy żelaza ilościowo, dokładnie mierząc jego utratę u pacjentów poddawanych seryjnemu pobieraniu krwi, do momentu wyczerpania tego pierwiastka. Metoda ta umożliwia również oszacowanie zapasów żelaza w tkankach, który to zapas można wyrazić jako nadmiar żelaza w magazynach lub niedobór żelaza w tkankach, odpowiednio na podstawie wartości dodatnich i ujemnych. Umożliwia również oszacowanie wchłaniania żelaza u dawców krwi w badaniach longitudinalnych. W badaniu *REDS-II Donor Iron Status Evaluation* (RISE), sTfR nie korelował z IDE ani ferrytyną osocza,  $R^2 = 0,54$  w porównaniu z  $R^2 = -0,96$ . Wartość log sTfR/ferrytyny wynosząca 2,07 odpowiadała poziomowi ferrytyny wynoszącemu 26,7  $\mu\text{g/l}$  w regresji wieloczynnikowej, co sugeruje, że ten poziom ferrytyny odzwierciedla IDE u zdrowych dawców krwi. Przy tym progu poziom ferrytyny miał czułość 95,1 % i swoistość 89,6 % w identyfikacji IDE, a wskaźnik sTfR dodał niewiele dodatkowych informacji diagnostycznych (Kiss et al., 2013).

Radtke i in. (2005) oraz Nadarajan i in. (2008) zastosowali logarytm 95 percentyla (sTfR/ferrytyna) zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, co dało stosunek 2,5–2,6 do zdefiniowania IDE. Metoda ta jest mniej czuła niż ta stosowana w badaniu RISE. Mogło to doprowadzić do niedoszacowania częstości występowania IDE (8,2 % częstości występowania podanej przez Radtke i in. (2005) i 10 % przez Nadarajana i in. (2008) w porównaniu do 42 % ogółu w badaniu RISE w momencie rekrutacji), chociaż wyższa częstość donacji u dawców przyjętych do badania RISE jest również czynnikiem przyczyniającym się do różnicy w częstości występowania niedoboru żelaza. Żelazo w organizmie można zmierzyć z małej próbki krwi włósniczkowej. Badania metabolizmu oraz zmian w stężeniu żelaza w organizmie opiera się na masie ciała, a nie na

wartościach bezwzględnych. Badanie sTfR jest znacznie droższe niż inne parametry (Punnonen and Rajamäki, 1999).

Zmiany w konwencjonalnych parametrach morfologicznych erytrocytów, w tym MCV, MCH i MCHC, pojawiają się późno w rozwoju niedoboru żelaza i są nieczułe w diagnostyce tego schorzenia, co skutkuje słabą korelacją tych zmian ze zmniejszonym poziomem żelaza i niższą od hemoglobiny przydatnością tych parametrów w przewidywaniu późniejszego niedoboru żelaza (Alexander et al., 2000; Stern et al., 2012). Poziom ferrytyny w surowicy jest uważany za «złoty standard» w diagnostyce niedoboru żelaza u dawców krwi (Clark, 2009). W kilku badaniach wykazano, że stężenie ferrytyny w surowicy jest wskaźnikiem zapasów żelaza (Agha and Khan, 1989; Milman, 1996). Według Guyatta i in. (1992), poziom ferrytyny w surowicy  $<15 \text{ ng/ml}$  jest zgodny z niedokrwistością spowodowaną niedoborem żelaza, z odpowiednio 59% i 99% czułością i swoistością. RDW zostało zaproponowane jako marker wczesnej diagnozy niedoboru żelaza w porównaniu z MCV lub MCH (Jain et al., 2018).

Badanie przeprowadzone w Malezji na 92 regularnych dawcach krwi i 95 pierwszorazowych dawcach krwi wykazało, że wśród badanych niedobór żelaza wystąpił u 7,4 % dawców pierwszorazowych i u 17,4 % dawców regularnych (Nadarajan and Eow, 2002). Podobne wyniki uzyskali również Mittal i in. (2006), przy czym stwierdzili oni, że poziom ferrytyny w surowicy u 21 %–29 % zbadanych przez nich dawców był niższy niż 15  $\mu\text{g/l}$ .

Badanie przeprowadzone na 500 losowo wybranych hiszpańskich dawcach krwi i na 200 osobach ubiegających się o zgodę na oddanie krwi (grupa kontrolna) wykazało, że dawcy ze zwiększonym niedoborem żelaza (stężenie ferrytyny w surowicy  $<15 \text{ ng/ml}$ ) stanowili 7,4 % mężczyzn i 11,8 % kobiet (Hernández Lamas et al., 1994). Według Datta i in. (2013) dawców potencjalnie narażonych na rozwój niedokrwistości z powodu niedoboru żelaza można wykryć tylko poprzez oszacowanie stężenia ferrytyny. W badaniu przeprowadzonym w Sokoto w Nigerii, zapasy żelaza oceniano na podstawie stężenia ferrytyny w surowicy i stwierdzono, że dawcy mieli niższe stężenie ferrytyny w surowicy (mediana 95  $\mu\text{g/l}$ ), niż osoby nieoddające krwi (mediana 136  $\mu\text{g/l}$ ) (Erhabor et al., 2014).

U mężczyzn poziom ferrytyny w surowicy wzrasta wraz z wiekiem. Wzrost ten jest szczególnie wyraźny w wieku od 18 do 30 lat. Uważano, że u mężczyzn w tym wieku tworzą się większe zapasy żelaza (Finch et al., 1977). Zapasy żelaza u kobiet już niemiesiączkujących są wyższe niż u kobiet miesiączkujących, pomimo starszego wieku tych pierwszych, i dłuższego czasu poświęconego na wysiłek związany z pracą, wychowaniem dzieci i prowadzeniem domu. Podkreśla to znaczący wpływ utraty krwi menstruacyjnej na zmniejszenie zapasów żelaza w organizmach kobiet.

Mężczyźni po donacji mają najsilniejszy spadek poziomu ferrytyny z powodu wysokich zapasów żelaza przed donacją, a u kobiet częściej występuje problem wyczerpanych zapasów żelaza, co wymaga ponownej oceny kryteriów dopuszczania ludzi do oddawania krwi. Silny spadek poziomu ferrytyny po donacji u mężczyzn może być spowodowany częstym oddawaniem krwi oraz faktem, że leczono tylko dawców płci męskiej z niskim poziomem hemoglobiny. Powyższe fakty są ważnym dowodem na to, że suplementacja żelaza u dawców krwi nie jest stosowana we właściwy sposób.

Ponowna ocena profilaktyki niedoboru żelaza jest konieczna zarówno dla mężczyzn, jak i kobiet. Aby zapewnić gotowość dawcy, terapia zastępcza żelazem wymaga zindywidualizowanego podejścia. Dawcy bez zapasów żelaza (<15 ng/ml) powinni być nim suplementowani, otrzymując 100 mg tego mikropierwiastka dziennie w ciągu 20 dni po oddaniu krwi. U dawców z poziomem ferrytyny niższym niż 15 ng/ml, których leczono żelazem odnotowano szybką poprawę poziomu hemoglobiny (Alvarez-Ossorio et al., 2000).

W badaniu Anju i in. (2022) poziom ferrytyny w surowicy dawców stopniowo spadał wraz z liczbą donacji, co było statystycznie istotne. Różnica poziomu ferrytyny była wyraźna przy porównaniu stałych dawców, którzy oddali krew mniej niż dziesięć razy ze stałymi dawcami, którzy oddali krew więcej niż dziesięć razy. Po dwudziestu i większej ilości donacji poziom tego wskaźnikowego białka pozostawał niezmienny. Powyższe wyniki są zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniach dawców krwi w Sokoto w Nigerii (Erhabor et al., 2014), jednakże są sprzeczne z wynikami uzyskanymi przez Mahida i in. (2008), którzy nie znaleźli istotnej różnicy między poziomem

ferrytyny u osób z grupy kontrolnej i u dawców, którzy oddali mniej niż 20 jednostek krwi.

Badanie RISE wykazało 14-krotnie większe ryzyko niedoboru żelaza u dawców, którzy oddali 3-4 jednostki krwi w ciągu poprzednich dwóch lat i 50-krotnie większe ryzyko u tych, którzy oddali dziesięć lub więcej jednostek w porównaniu z dawcami, którzy oddali krew po raz pierwszy (Cable et al., 2011). Badania przeprowadzone w Malezji na 95 regularnych dawcach krwi i na 95 dawcach pierwszorazowych wykazały występowanie niedoboru żelaza u 7,4% dawców pierwszorazowych i u 17,4% dawców regularnych (Norashikin et al., 2006).

Aby określić zapasy żelaza przed ich wyczerpaniem w wyniku donacji, należy zmierzyć poziom ferrytyny na jeszcze wcześniejszym etapie. W przypadku dawców regularnie przyjmujących suplementy żelaza pomiar ferrytyny w surowicy po każdej dziesiątej donacji jest wystarczający, aby śledzić skuteczność terapii. W badaniu Anju i in. (2022), 39,1% dawców z niedokrwistością miało poziom ferrytyny 15–50 ng/ml, podczas gdy 48,3% dawców bez niedokrwistości miało poziom ferrytyny 15–50 ng/ml. 86,7% osób z Hb powyżej 12,5 g/dl miało poziom ferrytyny <100 ng/dl, co było statystycznie istotne. Przedstawione wyżej wyniki potwierdzają konieczność prowadzenia u dawców krwi regularnych badań przesiewowych ferrytyny oraz konieczność prowadzenia systematycznej suplementacji żelaza. Poprzednie raporty sugerują, że oddawanie 2-3 jednostek krwi rocznie zapewnia poziom Hb i ferrytyny przed donacją wynoszący odpowiednio  $\geq 14,7$  g/dl i 58,9  $\mu\text{g/l}$  (Djalali et al., 2006).

**7. Badania nad suplementacją żelaza u regularnych dawców krwi.** W badaniach *Hemoglobin and Iron Recovery Study*, będące częścią *Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III* (REDS-III), przeprowadzonych przez *National Heart, Lung, and Blood Institute* w USA, porównano dawców, którzy nie otrzymywali suplementów żelaza, z tymi, którzy je otrzymywali. Używając prognozy ferrytyny, wynoszącego 26 ng/ml, wykazano, że biorcy suplementów żelaza mieli do 80% krótszy czas regeneracji hemoglobiny zarówno w grupie z niskim, jak i wysokim poziomem tego wskaźnikowego białka (Kiss et al., 2015).

Nawet u dawców z nadmiarem żelaza średni odzysk hemoglobiny wynosił tylko 70% po ośmiu tygodniach, ponieważ wchłanianie żelaza z diety jest czynnikiem ograniczającym uzupełnianie zapasów tego pierwiastka na drodze suplementacji (Kiss et al., 2015). Badanie porównujące reakcję na placebo z reakcją na suplementację żelaza karbonylowego u kobiet w wieku od 18. do 40. lat przez 56 dni po pobraniu krwi wykazało, że suplementacja, dieta lub oba te czynniki były wystarczające do uzupełnienia zapasów żelaza u 85 % osób otrzymujących żelazo karbonylowe w porównaniu do zaledwie 29 % osób otrzymujących placebo. Ponadto wskaźniki odroczenia do ponownego oddania krwi wyniosły odpowiednio 8 % i 36 % (Gordeuk et al., 1990).

W badaniach przeprowadzonych przez Australijską Służbę Krwiodawstwa Czerwonego Krzyża oceniono wpływ codziennej suplementacji żelaza karbonylowego i placebo, podawanych przez osiem tygodni jako terapii uzupełniającej ten mikropierwiastek u osób po oddaniu przez nich krwi. Dawcy otrzymujący żelazo karbonylowe mieli znacznie wyższy poziom ferrytyny oraz wyższy średni poziom hemoglobiny w dwunastym tygodniu od rozpoczęcia kuracji. Ponadto odsetek dawców z niedoborem żelaza był znacznie niższy w grupie otrzymującej żelazo karbonylowe niż w grupie otrzymującej placebo, dzięki czemu zwiększyła się liczba osób zakwalifikowanych do ponownego oddania krwi w dwunastym tygodniu po ostatniej donacji. Około 87% dawców, którzy otrzymali żelazo karbonylowe, zgłosiło, że będą je nadal przyjmować, chociaż znacznie więcej dawców, którzy otrzymali suplementy żelaza doświadczyło co najmniej jednego niepożądanego zdarzenia żołądkowo-jelitowego (Marks et al., 2014). Skuteczność krótkotrwałej suplementacji żelazem karbonylowym w bezpiecznym uzupełnianiu żelaza utraconego podczas oddawania krwi u dawczyń stwierdzili także Mantadakis i in. (2022).

W Szwecji wykonano badania randomizowane z udziałem 120 dawców krwi, którzy byli po co najmniej pięciu wcześniejszych donacjach, w których to badaniach porównywano skuteczność dożylną terapii żelazem z sacharozą ze skutecznością doustnej suplementacji siarczanem żelaza. Wymienione suplementy aplikowano dawcom przez 20 dni po każdej donacji przez jeden cały rok. Oba sposoby leczenia były bezpieczne. U osób, u których

zastosowano dożylną aplikację żelaza z sacharozą zapasy tego pierwiastka zwiększyły się w znacznie wyższym stopniu niż u osób, które otrzymały doustną suplementację siarczanem żelaza. Ponadto, dawczynie płci żeńskiej, a szczególnie panie w wieku poniżej pięćdziesięciu lat, lepiej reagowały na dożylny zastrzyk żelaza niż na preparat doustny (Birgegård et al., 2010).

Bryant i in. (2012) ustalili na podstawie swoich badań, że rutynowe podawanie tabletek siarczanu żelaza przez 60 dni jest bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu rozwojowi niedoboru żelaza u dawców krwi. U 21 % badanych przez tych autorów dawców, otrzymujących siarczan żelaza, wystąpiła nietolerancja na ten związek, wymagająca jego zamiany na glukonian żelaza, natomiast brak tolerancji na obydwie produkty wystąpił tylko u 5 % dawców, którzy nie kontynuowali już terapii uzupełniającej niedobór tego pierwiastka (Bryant et al., 2012).

W randomizowanym, podwójnie ślepych, kontrolowanym badaniu kobiety przed menopauzą, z objawami zmęczenia, poziomami ferrytyny w surowicy  $\leq 50$  ng/ml i hemoglobiny  $\geq 12$  g/dl zostały losowo przydzielone do otrzymywania 800 mg dożylnego żelaza w sacharozie lub placebo. Zmęczenie i poziom żelaza w surowicy oceniano na początku badania oraz po sześciu i dwunastu tygodniach. Ogółem 82 % pacjentek leczonych żelazem zgłosiło poprawę stanu fizjologicznego w porównaniu do 47 % pacjentek leczonych placebo, co stanowi znaczącą różnicę. Działania niepożądane związane z lekiem obserwowano u 21 % pacjentek leczonych żelazem i u 7 % pacjentek otrzymujących placebo, ale różnice te nie były istotne (Krayenbuehl et al., 2011). Na podstawie wyników badania przeprowadzonego w Danii wykazano, że izomaltozyd żelaza aplikowany przed drugim i trzecim pobraniem krwi był dobrze tolerowany i powodował wzrost poziomu hemoglobiny, poprawę stężenia ferrytyny i wysycenia transferyny w osoczu, a także łagodził objawy zmęczenia (Gybel-Brask et al., 2018).

Wyniki badań randomizowanych, w których porównano wpływ suplementacji glukonianem żelaza z efektami przyjmowania placebo przez 24 tygodnie po oddaniu krwi wykazały, że glukonian żelaza pozytywnie wpływa na uzupełnienie zapasów tego pierwiastka (Cable et al., 2016). Badanie regularnych dawczyń krwi w Tajlandii

wykazało, że dzienna dawka leku złożona z 200 mg fumaranu żelaza i 500 mg kwasu askorbinowego była dobrze tolerowana i skutecznie przyspieszała odzyskiwanie hemoglobiny do poziomu sprzed oddania krwi (Chiamchanya, 2013). W badaniu klinicznym dawców krwi z ferrytyną <30 ng/ml przydzielono losowo do aplikowania im pojedynczej dawki dożylniej karboksymaltozy żelaza lub doustnego fumaranu żelaza. Pojedyncza dawka karboksymaltozy żelaza była wysoce skuteczna w zapobieganiu niedokrwistości, a fumaran żelaza zażywany doustnie był dobrym zamiennikiem (Drexler et al., 2020).

W amerykańskim badaniu (Instytut Badań Krwi i Nauk Medycznych, Centrum Krwi Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin) oceniono skuteczność dwóch różnych dawek pierwiastkowego żelaza (38 mg w porównaniu z 19 mg wobec placebo) u 692 częstych dawców krwi. Wycofanie się z badania było częstsze u osób przyjmujących tabletki z żelazem niż w przypadku osób przyjmujących placebo (39 % w porównaniu z 7 %), ale nie zaobserwowano różnicy w zdarzeniach niepożądanych między osobami przyjmującymi żelazo a placebo. Natomiast u osób przyjmujących żelazo nastąpiła poprawa poziomu tego pierwiastka niezależnie od wielkości dawki (Mast et al., 2016). Również wyniki badań przeprowadzonych w Niemczech wykazały, że dzienna dawka wynosząca zaledwie 20 mg pierwiastkowego żelaza w postaci glukonianu żelaza, zażywana przez sześć miesięcy mogła uzupełnić utratę żelaza u dawców, którzy oddawali krew do czterech (kobiety) lub do sześciu (mężczyźni) razy w roku (Radtke et al., 2004a). Radtke i in. (2005) ustalili także, że 20 mg pierwiastkowego żelaza w postaci glukonianu żelaza i 400 mg kwasu askorbinowego dziennie przez zaledwie 30 dni po donacji odpowiednio rekompensowało utratę żelaza u większości dawców krwi obwodowej. Ci sami autorzy badali również wpływ suplementacji 100 mg doustnego kompleksu żelaza-glicyny-siarczanu żelaza w porównaniu z placebo po każdej z trzech dwu-jednostkowych aferez erytrocytów i wykazali skuteczność tego kompleksu w zapobieganiu niedoborowi omawianego mikroelementu (Radtke et al., 2004b).

Na koniec Macher i in. (2020) porównali częstość i nasilenie objawów związanych z niedoborem żelaza przed i po dożylniej lub doustnej suplementacji żelaza u dawców krwi z

niedoborem tego pierwiastka. Objawy kliniczne oceniano za pomocą ankiety przeprowadzonej przed rozpoczęciem terapii i po upływie ośmiu do dwunastu tygodni od rozpoczęcia terapii żelazem. Odnotowano znaczącą poprawę samopoczucia u dawców, zarówno w efekcie doustnej, jak i pozajelitowej terapii tym mikroelementem, natomiast nie odnotowano różnicy między rodzajem suplementacji żelaza a wynikiem klinicznym (Macher et al., 2020).

Panel ds. mikroskładników odżywczych Instytutu Medycyny (*Panel on Micronutrients of the Institute of Medicine*) ustalił dopuszczalny górny limit dziennego spożycia pierwiastkowego żelaza na 45 mg. Odejmując normy średniego dziennego spożycia żelaza w diecie zachodniej wynoszące około 11 mg, pozwala to na około 34 mg dodatkowego żelaza, zanim pojawią się skutki uboczne ze strony przewodu pokarmowego (Vassallo, 2021). Badanie STRIDE dotyczące suplementacji żelaza u dawców krwi potwierdziło tę liczbę (45 mg), ponieważ wykazało, że ilość i rodzaje zdarzeń niepożądanych były podobne u osób otrzymujących 19 lub 38 mg/dzień pierwiastkowego żelaza lub placebo, a suplementy w obu dawkach były skuteczne w łagodzeniu niedoboru żelaza u regularnych dawców krwi (Mast et al., 2016).

Badania nad suplementacją żelaza u regularnych dawców krwi są istotnym zagadnieniem w medycynie transfuzjologicznej, ponieważ regularne oddawanie krwi może prowadzić do utraty żelaza i potencjalnie do jego niedoboru. Regularni dawcy krwi powinni być informowani o korzyściach płynących z suplementacji żelaza i jej wpływie na zdrowie. Niektóre centra krwiodawstwa oferują programy wsparcia, które obejmują monitorowanie poziomów żelaza i dostarczanie suplementów tego pierwiastka.

Edukowanie dawców o znaczeniu diety bogatej w żelazo i o tym, jak radzić sobie z jego ewentualnymi niedoborami, jest ważnym elementem prewencji. Suplementacja żelaza jest efektywnym sposobem na zapobieganie niedoborowi tego mikroelementu oraz zapobiega wystąpieniu anemii u dawców krwi, poprzez poprawę ich zdrowia i komfortu życia. Właściwe dawkowanie i właściwa forma suplementacji powinny być dostosowane do indywidualnych potrzeb dawców i monitorowane przez pracowników medycznych.



Podsumowując należy podkreślić, że badania nad suplementacją żelaza u regularnych dawców krwi wykazały, że jest to skuteczna strategia prewencyjna, ale wymaga indywidualnego podejścia do pacjentów i regularnego monitorowania. Suplementacja żelaza może pomóc w utrzymaniu prawidłowego poziomu tego pierwiastka i umożliwić dalsze oddawanie krwi, zapewniając bezpieczeństwo i dobrostan dawców.

### **Wnioski**

Rola żelaza w organizmie człowieka, szczególnie w kontekście dawstwa krwi, jest niezwykle istotna. Żelazo jest niezbędnym składnikiem hemoglobiny, białka odpowiedzialnego za transport tlenu we krwi. Niedobór tego mikroelementu prowadzi do anemii, osłabienia i zmniejszonej wydolności fizycznej oraz psychicznej. Procesy fizjologiczne związane z absorpcją i metabolizmem żelaza są skomplikowane i zależą od wielu czynników, w tym od diety, wieku, płci i stanu zdrowia.

Regularne dawstwo krwi powoduje w organizmie znaczącą utratę żelaza. Każda donacja krwi pełnej może prowadzić do utraty około 200-250 mg tego pierwiastka. Proces regeneracji zasobów żelaza po donacji może trwać od kilku tygodni do kilku miesięcy, w zależności od indywidualnych predyspozycji i nawyków żywieniowych dawcy. Dawcy krwi powinni dbać o odpowiednią podaż żelaza w diecie, koncentrując się na produktach bogatych w żelazo hemowe (np. mięso, ryby) oraz niehemowe (np. warzywa strączkowe, orzechy, nasiona). Ważne jest zwiększenie biodostępności żelaza poprzez spożywanie witaminy C, która wspomaga jego absorpcję.

W niektórych przypadkach suplementacja żelaza może być konieczna, szczególnie u

dawców o podwyższonym ryzyku niedoboru (np. kobiety w wieku rozrodczym, wegetarianie). Suplementy żelaza powinny być stosowane zgodnie z zaleceniami lekarza, aby uniknąć skutków ubocznych związanych z przedawkowaniem leku. Regularne monitorowanie poziomów żelaza, hemoglobiny i ferrytyny u dawców krwi jest kluczowe dla zapobiegania niedoborom tego ważnego mikroelementu oraz białek pełniących ważne funkcje w organizmie. Edukacja dawców na temat roli żelaza oraz znaczenia odpowiedniej diety i ewentualnej suplementacji jest niezbędna dla ich zdrowia. Szczególną uwagę należy poświęcić dawcom z grup zwiększonego ryzyka niedoboru żelaza, takim jak kobiety w wieku rozrodczym, osoby z restrykcyjnymi dietami oraz sportowcy wytrzymałościowi. Indywidualne podejście do suplementacji i diety w stosunku do osób w tych grupach może znacząco poprawić stan ich zdrowia i zdolność do regularnego oddawania krwi.

Konieczne są dalsze badania nad optymalnymi strategiami żywieniowymi i suplementacyjnymi dla dawców krwi, aby opracować bardziej precyzyjne wytyczne. Badania nad wpływem różnych interwencji dietetycznych na regenerację zasobów żelaza mogą przyczynić się do poprawy zdrowia i dobrostanu dawców krwi.

Podsumowując należy podkreślić, że odpowiednie zarządzanie zasobami żelaza w organizmach dawców krwi jest kluczowe dla ich zdrowia i zdolności do kontynuowania dawstwa. Przemyślana dieta, suplementacja oraz regularne monitorowanie poziomu żelaza są niezbędne, aby minimalizować ryzyko jego niedoboru i wspierać ten ważny akt altruizmu.

### **Фінансування / Funding**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування / This research received no external funding.

### **Заява про доступність даних / Data Availability Statement**

Обмін даними не застосовується / Data sharing is not applicable.

### **Заява інституційної ревізійної ради / Institutional Review Board Statement**

Не застосовується / Not applicable.

### **Заява про інформовану згоду / Informed Consent Statement**

Не застосовується / Not applicable.

## Bibliografia

- Abboud, S., & Haile, D.J. (2000). A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *The Journal of biological chemistry*, 275(26), 19906–19912. <https://doi.org/10.1074/jbc.M000713200>
- Agha, F., & Khan, R.A. (1989). Ferritin levels in professional blood donors. *J.P.M.A. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 39(5), 124–126.
- Agrizzi Verediano, T., Agarwal, N., Juste Contin Gomes, M., Martino, H.S.D., & Tako, E. (2023). Effects of dietary fiber on intestinal iron absorption, and physiological status: a systematic review of in vivo and clinical studies. *Critical reviews in food science and nutrition*, 63(27), 9017–9032. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2060933>
- Al Hasan, S.M., Hassan, M., Saha, S., Islam, M., Billah, M., & Islam, S. (2016). Dietary Phytate Intake Inhibits the Bioavailability of Iron and Calcium in the Diets of Pregnant Women in Rural Bangladesh: A Cross-Sectional Study. *BMC Nutrition*, 2(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40795-016-0064-8>
- Alexander, H.D., Sherlock, J.P., & Bharucha, C. (2000). Red cell indices as predictors of iron depletion in blood donors. *Clinical and laboratory haematology*, 22(5), 253–258. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2000.00323.x>
- Alvarez-Ossorio, L., Kirchner, H., Klüter, H., & Schlenke, P. (2000). Low ferritin levels indicate the need for iron supplementation: strategy to minimize iron-depletion in regular blood donors. *Transfusion medicine (Oxford, England)*, 10(2), 107–112. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3148.2000.00239.x>
- Andrews N.C. (2004). Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *The Journal of clinical investigation*, 113(9), 1251–1253. <https://doi.org/10.1172/JCI21441>
- Andrews N.C. (2008). Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*, 112(2), 219–230. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-077388>
- Andrews, N.C., & Schmidt, P.J. (2007). Iron homeostasis. *Annual review of physiology*, 69, 69–85. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.031905.164337>
- Andriopoulos, B., Jr, Corradini, E., Xia, Y., Faasse, S.A., Chen, S., Grgurevic, L., Knutson, M.D., Pietrangelo, A., Vukicevic, S., Lin, H.Y., & Babitt, J.L. (2009). BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nature genetics*, 41(4), 482–487. <https://doi.org/10.1038/ng.335>
- Anju, J., Abhishekh, B., Debdatta, B., Bobby, Z., & Sharan, M. (2022). Assessment of iron status in regular blood donors in a tertiary care hospital in Southern India. *Asian journal of transfusion science*, 16(2), 186–193. [https://doi.org/10.4103/ajts.ajts\\_119\\_21](https://doi.org/10.4103/ajts.ajts_119_21)
- Armah, S.M., Boy, E., Chen, D., Candal, P., & Reddy, M.B. (2015). Regular Consumption of a High-Phytate Diet Reduces the Inhibitory Effect of Phytate on Nonheme-Iron Absorption in Women with Suboptimal Iron Stores. *The Journal of nutrition*, 145(8), 1735–1739. <https://doi.org/10.3945/jn.114.209957>
- Arosio, P., & Levi, S. (2010). Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochimica et biophysica acta*, 1800(8), 783–792. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.02.005>
- Attaullah, A., Abid A., Niaz, A., Amjad (2023). Diet and Time Related Changes in Hemoglobin and Hematocrit Levels in Blood Donors. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 52, 43862. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2023.52.008277>.
- Baart, A.M., van Noord, P.A., Vergouwe, Y., Moons, K.G., Swinkels, D.W., Wiegerinck, E.T., de Kort, W.L., & Atsma, F. (2013). High prevalence of subclinical iron deficiency in whole blood donors not deferred for low hemoglobin. *Transfusion*, 53(8), 1670–1677. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03956.x>

- Babitt, J.L., Huang, F.W., Wrighting, D.M., Xia, Y., Sidis, Y., Samad, T.A., Campagna, J.A., Chung, R.T., Schneyer, A.L., Woolf, C.J., Andrews, N.C., & Lin, H.Y. (2006). Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nature genetics*, 38(5), 531–539. <https://doi.org/10.1038/ng1777>
- Baech, S.B., Hansen, M., Bukhave, K., Jensen, M., Sørensen, S.S., Kristensen, L., Purslow, P.P., Skibsted, L.H., & Sandström, B. (2003). Nonheme-iron absorption from a phytate-rich meal is increased by the addition of small amounts of pork meat. *The American journal of clinical nutrition*, 77(1), 173–179. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.1.173>
- Benkhedda, K., L'abbé, M.R., & Cockell, K.A. (2010). Effect of calcium on iron absorption in women with marginal iron status. *The British journal of nutrition*, 103(5), 742–748. <https://doi.org/10.1017/S0007114509992418>
- Birgegård, G., Schneider, K., & Ulfberg, J. (2010). High incidence of iron depletion and restless leg syndrome (RLS) in regular blood donors: intravenous iron sucrose substitution more effective than oral iron. *Vox sanguinis*, 99(4), 354–361. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2010.01368.x>
- Björn-Rasmussen, E., & Hallberg, L. (1979). Effect of animal proteins on the absorption of food iron in man. *Nutrition and metabolism*, 23(3), 192–202. <https://doi.org/10.1159/000176256>
- Blood Donor Counselling: Implementation Guidelines*. Geneva: World Health Organization; 2014. Annex 1, Haemoglobin and iron: information for blood donors. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310577/>
- Boccio, J., Salgueiro, J., Lysionek, A., Zubillaga, M., Weill, R., Goldman, C., & Caro, R. (2003). Current knowledge of iron metabolism. *Biological trace element research*, 92(3), 189–212. <https://doi.org/10.1385/BTER:92:3:189>
- Bohn, L., Meyer, A.S., & Rasmussen, S.K. (2008). Phytate: impact on environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 9(3), 165–191. <https://doi.org/10.1631/jzus.B0710640>
- Bosscher, D., Van Caillie-Bertrand, M., Van Cauwenbergh, R., & Deelstra, H. (2003). Availabilities of calcium, iron, and zinc from dairy infant formulas is affected by soluble dietary fibers and modified starch fractions. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 19(7-8), 641–645. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(03\)00063-7](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(03)00063-7)
- Boulton F. (2004). Managing donors and iron deficiency. *Vox sanguinis*, 87 Suppl. 2, 22–24. <https://doi.org/10.1111/j.1741-6892.2004.00448.x>
- Bourque, S.P., Pate, R.R., & Branch, J.D. (1997). Twelve weeks of endurance exercise training does not affect iron status measures in women. *Journal of the American Dietetic Association*, 97(10), 1116–1121. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(97\)00272-1](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(97)00272-1)
- Brittenham G.M. (2011). Iron deficiency in whole blood donors. *Transfusion*, 51(3), 458–461. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03062.x>
- Brouns F. (2021). Phytic Acid and Whole Grains for Health Controversy. *Nutrients*, 14(1), 25. <https://doi.org/10.3390/nu14010025>
- Bryant, B.J., Yau, Y.Y., Arceo, S.M., Daniel-Johnson, J., Hopkins, J.A., & Leitman, S.F. (2012). Iron replacement therapy in the routine management of blood donors. *Transfusion*, 52(7), 1566–1575. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03488.x>
- Cable, R.G., Brambilla, D., Glynn, S.A., Kleinman, S., Mast, A.E., Spencer, B.R., Stone, M., Kiss, J.E., & National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III) (2016). Effect of iron supplementation on iron stores and total body iron after whole blood donation. *Transfusion*, 56(8), 2005–2012. <https://doi.org/10.1111/trf.13659>

- Cable, R.G., Glynn, S.A., Kiss, J.E., Mast, A.E., Steele, W.R., Murphy, E.L., Wright, D.J., Sacher, R.A., Gottschall, J.L., Tobler, L.H., Simon, T.L., & NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II) (2012). Iron deficiency in blood donors: the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*, 52(4), 702–711. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03401.x>
- Cable, R.G., Glynn, S.A., Kiss, J.E., Mast, A.E., Steele, W.R., Murphy, E.L., Wright, D.J., Sacher, R.A., Gottschall, J.L., Vij, V., Simon, T.L., & NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (2011). Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*, 51(3), 511–522. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02865.x>
- Cao, C., Thomas, C.E., Insogna, K.L., & O'Brien, K.O. (2014). Duodenal absorption and tissue utilization of dietary heme and nonheme iron differ in rats. *The Journal of nutrition*, 144(11), 1710–1717. <https://doi.org/10.3945/jn.114.197939>
- Capuano E. (2017). The behavior of dietary fiber in the gastrointestinal tract determines its physiological effect. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(16), 3543–3564. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1180501>
- Castel, R., Tax, M.G., Droogendijk, J., Leers, M.P., Beukers, R., Levin, M.D., Sonneveld, P., & Berendes, P.B. (2012). The transferrin/log(ferritin) ratio: a new tool for the diagnosis of iron deficiency anemia. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 50(8), 1343–1349. <https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0594>
- Caulier, A.L., & Sankaran, V.G. (2022). Molecular and cellular mechanisms that regulate human erythropoiesis. *Blood*, 139(16), 2450–2459. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011044>
- Cepeda-Lopez, A.C., Melse-Boonstra, A., Zimmermann, M.B., & Herter-Aeberli, I. (2015). In overweight and obese women, dietary iron absorption is reduced and the enhancement of iron absorption by ascorbic acid is one-half that in normal-weight women. *The American journal of clinical nutrition*, 102(6), 1389–1397. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.099218>
- Chen, Y., Michalak, M., & Agellon, L.B. (2018). Importance of Nutrients and Nutrient Metabolism on Human Health. *The Yale journal of biology and medicine*, 91(2), 95–103.
- Chiamchanya N. (2013). Rapid recovery time of hemoglobin level in female regular blood donors with ferrous fumarate and high dose of ascorbic acid supplement. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 96(2), 165–171.
- Chifman, J., Laubenbacher, R., & Torti, S.V. (2014). A systems biology approach to iron metabolism. *Advances in experimental medicine and biology*, 844, 201–225. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2095-2\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2095-2_10)
- Clark S.F. (2009). Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Current opinion in gastroenterology*, 25(2), 122–128. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32831ef1cd>
- Conrad, M.E., & Umbreit, J.N. (2002). Pathways of iron absorption. *Blood cells, molecules & diseases*, 29(3), 336–355. <https://doi.org/10.1006/bcmd.2002.0564>
- Cook, J.D., & Monsen, E.R. (1976). Food iron absorption in human subjects. III. Comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. *The American journal of clinical nutrition*, 29(8), 859–867. <https://doi.org/10.1093/ajcn/29.8.859>
- Cook, J.D., & Monsen, E.R. (1977). Vitamin C, the common cold, and iron absorption. *The American journal of clinical nutrition*, 30(2), 235–241. <https://doi.org/10.1093/ajcn/30.2.235>
- Cook, J.D., & Reddy, M.B. (2001). Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. *The American journal of clinical nutrition*, 73(1), 93–98. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.1.93>

- Cook, J.D., Dassenko, S.A., & Whittaker, P. (1991). Calcium supplementation: effect on iron absorption. *The American journal of clinical nutrition*, 53(1), 106–111. <https://doi.org/10.1093/ajcn/53.1.106>
- Cook, J.D., Flowers, C.H., & Skikne, B.S. (2003). The quantitative assessment of body iron. *Blood*, 101(9), 3359–3364. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3071>
- Cook, J.D., Morck, T.A., & Lynch, S.R. (1981). The inhibitory effect of soy products on nonheme iron absorption in man. *The American journal of clinical nutrition*, 34(12), 2622–2629. <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.12.2622>
- Cook, J.D., Watson, S.S., Simpson, K.M., Lipschitz, D.A., & Skikne, B.S. (1984). The effect of high ascorbic acid supplementation on body iron stores. *Blood*, 64(3), 721–726.
- Czerwonka, M., & Tokarz, A. (2017). Iron in red meat: friend or foe. *Meat science*, 123, 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2016.09.012>
- Datta, S., Pal, M., & Ghosh, C. (2013). Effect of frequent blood donation on iron status of blood donors in Burdwan, West Bengal, India. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3, 66–69.
- Davidsson, L., Walczyk, T., Morris, A., & Hurrell, R.F. (1998). Influence of ascorbic acid on iron absorption from an iron-fortified, chocolate-flavored milk drink in Jamaican children. *The American journal of clinical nutrition*, 67(5), 873–877. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.873>
- Dawson-Hughes, B., Seligson, F.H., & Hughes, V.A. (1986). Effects of calcium carbonate and hydroxyapatite on zinc and iron retention in postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*, 44(1), 83–88. <https://doi.org/10.1093/ajcn/44.1.83>
- De Domenico, I., Lo, E., Ward, D.M., & Kaplan, J. (2009). Heparin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(10), 3800–3805. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900453106>
- De Domenico, I., Ward, D.M., & Kaplan, J. (2007). Heparin regulation: ironing out the details. *The Journal of clinical investigation*, 117(7), 1755–1758. <https://doi.org/10.1172/JCI32701>
- Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005. Chapter 1, Blood and the cells it contains. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2263/>
- Dhingra, D., Michael, M., Rajput, H., & Patil, R.T. (2012). Dietary fibre in foods: a review. *Journal of food science and technology*, 49(3), 255–266. <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0365-5>
- Djalali, M., Neyestani, T.R., Bateni, J., & Siassi, F. (2006). The effect of repeated blood donations on the iron status of Iranian blood donors attending the Iranian blood transfusion organization. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin – und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 76(3), 132–137. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.76.3.132>
- Donovan, A., Lima, C.A., Pinkus, J.L., Pinkus, G.S., Zon, L.I., Robine, S., & Andrews, N.C. (2005). The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell metabolism*, 1(3), 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.01.003>
- Drexler, C., Macher, S., Lindenau, I., Holter, M., Moritz, M., Stojakovic, T., Pieber, T.R., Schlenke, P., & Amrein, K. (2020). High-dose intravenous versus oral iron in blood donors with iron deficiency: The IronWoMan randomized, controlled clinical trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 39(3), 737–745. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.03.025>
- Engelmann, M.D., Davidsson, L., Sandström, B., Walczyk, T., Hurrell, R.F., & Michaelsen, K. F. (1998). The influence of meat on nonheme iron absorption in infants. *Pediatric research*, 43(6), 768–773. <https://doi.org/10.1203/00006450-199806000-00009>

- Erhabor, O., Imrana, S., Buhari, H.A., Wase, A., & Ikhuenbor, D.A. (2014). Iron deficiency among blood donors in sokoto, north western, Nigeria. *Open Journal of Blood Diseases*, 4, 33–42.
- Feltrin, C., Batista de Morais, M., de Cássia Freitas, K., Beninga de Morais, T., Fagundes Neto, U., & Silvério Amancio, O.M. (2009). Effect of soluble fiber pectin on growth and intestinal iron absorption in rats during recovery from iron deficiency anemia. *Biological trace element research*, 129(1-3), 221–228. <https://doi.org/10.1007/s12011-008-8307-4>
- Ferreira, G.C., & Gong, J. (1995). 5-Aminolevulinate synthase and the first step of heme biosynthesis. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 27(2), 151–159. <https://doi.org/10.1007/BF02110030>
- Ferris, C.D., Jaffrey, S.R., Sawa, A., Takahashi, M., Brady, S.D., Barrow, R.K., Tysoe, S.A., Wolosker, H., Barañano, D.E., Doré, S., Poss, K.D., & Snyder, S.H. (1999). Haem oxygenase-1 prevents cell death by regulating cellular iron. *Nature cell biology*, 1(3), 152–157. <https://doi.org/10.1038/11072>
- Finch, C.A., Cook, J.D., Labbe, R.F., & Culala, M. (1977). Effect of blood donation on iron stores as evaluated by serum ferritin. *Blood*, 50(3), 441–447.
- Fleming, R.E., & Bacon, B.R. (2005). Orchestration of iron homeostasis. *The New England journal of medicine*, 352(17), 1741–1744. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048363>
- Fowler, W.M., & Barer, A.P. (1942). Rate of hemoglobin regeneration in blood donors. *JAMA*, 118(6), 421–427.
- Gaitán, D., Flores, S., Saavedra, P., Miranda, C., Olivares, M., Arredondo, M., López de Romaña, D., Lönnerdal, B., & Pizarro, F. (2011). Calcium does not inhibit the absorption of 5 milligrams of nonheme or heme iron at doses less than 800 milligrams in nonpregnant women. *The Journal of nutrition*, 141(9), 1652–1656. <https://doi.org/10.3945/jn.111.138651>
- Gammon, R.R., Dubey, R., Gupta, G.K., Hinrichsen, C., Jindal, A., Lamba, D.S., Mangwana, S., Radhakrishnan Nair, A., Nalezinski, S., & Bocquet, C. (2023). Patient Blood Management and Its Role in Supporting Blood Supply. *Journal of blood medicine*, 14, 595–611. <https://doi.org/10.2147/JBM.S387322>
- Gammon, R.R., Rosenbaum, L., Cooke, R., Friedman, M., Rockwood, L., Nichols, T., & Vossoughi, S. (2021). Maintaining adequate donations and a sustainable blood supply: Lessons learned. *Transfusion*, 61(1), 294–302. <https://doi.org/10.1111/trf.16145>
- Gao, J., Chen, J., Kramer, M., Tsukamoto, H., Zhang, A.S., & Enns, C.A. (2009). Interaction of the hereditary hemochromatosis protein HFE with transferrin receptor 2 is required for transferrin-induced hepcidin expression. *Cell metabolism*, 9(3), 217–227. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.01.010>
- Garland, V., Herlitz, L., & Regunathan-Shenk, R. (2020). Diet-induced oxalate nephropathy from excessive nut and seed consumption. *BMJ case reports*, 13(11), e237212. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237212>
- Geisser, P., & Burckhardt, S. (2011). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics*, 3(1), 12–33. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3010012>
- Gibson, R.S., Bailey, K.B., Gibbs, M., & Ferguson, E.L. (2010). A review of phytate, iron, zinc, and calcium concentrations in plant-based complementary foods used in low-income countries and implications for bioavailability. *Food and nutrition bulletin*, 31(2 Suppl), S134–S146. <https://doi.org/10.1177/15648265100312S206>
- Gordeuk, V.R., Brittenham, G.M., Bravo, J., Hughes, M.A., & Keating, L.J. (1990). Prevention of iron deficiency with carbonyl iron in female blood donors. *Transfusion*, 30(3), 239–245. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1990.30390194345.x>

- Gordon, D.T., & Chao, L.S. (1984). Relationship of components in wheat bran and spinach to iron bioavailability in the anemic rat. *The Journal of nutrition*, 114(3), 526–535. <https://doi.org/10.1093/jn/114.3.526>
- Gulec, S., Anderson, G.J., & Collins, J.F. (2014). Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 307(4), G397–G409. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00348.2013>
- Gunshin, H., Mackenzie, B., Berger, U.V., Gunshin, Y., Romero, M.F., Boron, W. F., Nussberger, S., Gollan, J.L., & Hediger, M.A. (1997). Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*, 388(6641), 482–488. <https://doi.org/10.1038/41343>
- Gupta, S., Lakshmi, J., & Prakash, J. (2006). *In Vitro* Bioavailability of Calcium and Iron from Selected Green Leafy Vegetables. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 86, 2147–2152. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2589>.
- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Ali, M., Willan, A., McIlroy, W., & Patterson, C. (1992). Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *Journal of general internal medicine*, 7(2), 145–153. <https://doi.org/10.1007/BF02598003>
- Gybel-Brask, M., Seeberg, J., Thomsen, L.L., & Johansson, P.I. (2018). Intravenous iron isomaltoside improves hemoglobin concentration and iron stores in female iron-deficient blood donors: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Transfusion*, 58(4), 974–981. <https://doi.org/10.1111/trf.14521>
- Hallberg, L., Brune, M., & Rossander, L. (1989). Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate. *The American journal of clinical nutrition*, 49(1), 140–144. <https://doi.org/10.1093/ajcn/49.1.140>
- Hallberg, L., Brune, M., Erlandsson, M., Sandberg, A.S., & Rossander-Hultén, L. (1991). Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 53(1), 112–119. <https://doi.org/10.1093/ajcn/53.1.112>
- Hallberg, L., Rossander, L., & Skånberg, A.B. (1987). Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption in man. *The American journal of clinical nutrition*, 45(5), 988–996. <https://doi.org/10.1093/ajcn/45.5.988>
- Hallberg, L., Rossander-Hulthén, L., Brune, M., & Gleerup, A. (1993). Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *The British journal of nutrition*, 69(2), 533–540. <https://doi.org/10.1079/bjn19930053>
- Harland, B.F. & Morris, E.R. (1995). Phytate: A Good or a Bad Food Component?. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 15(5), 733–754. [https://doi.org/10.1016/0271-5317\(95\)00040-P](https://doi.org/10.1016/0271-5317(95)00040-P)
- Hart, J.J., Tako, E., & Glahn, R.P. (2017). Characterization of Polyphenol Effects on Inhibition and Promotion of Iron Uptake by Caco-2 Cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(16), 3285–3294. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b05755>
- Hart, J.J., Tako, E., Kochian, L.V., & Glahn, R.P. (2015). Identification of Black Bean (*Phaseolus vulgaris* L.) Polyphenols That Inhibit and Promote Iron Uptake by Caco-2 Cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(25), 5950–5956. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00531>
- He, W., Li, X., Ding, K., Li, Y., & Li, W. (2018). Ascorbic Acid can Reverse the Inhibition of Phytic Acid, Sodium Oxalate and Sodium Silicate on Iron Absorption in Caco-2 cells. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 88(1-2), 65–72. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000503>

- Heaney, R.P., Weaver, C.M., & Recker, R.R. (1988). Calcium absorbability from spinach. *The American journal of clinical nutrition*, 47(4), 707–709. <https://doi.org/10.1093/ajcn/47.4.707>
- Hentze, M.W., & Kühn, L.C. (1996). Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(16), 8175–8182. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.16.8175>
- Hentze, M.W., Muckenthaler, M.U., Galy, B., & Camaschella, C. (2010). Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*, 142(1), 24–38. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.028>
- Hernández Lamas, M.C., López Pérez-Lanzac, J.C., Prat Arrojo, I., Sánchez Gordo, F., Arleth Christensen, E., & Sánchez Font, E. (1994). Determinación de ferritina sérica: consideraciones para evitar ferropenia inducida en donantes de sangre [Determination of serum ferritin: ideas for avoiding induced ferropenia in blood donors]. *Sangre*, 39(1), 9–14.
- Hinton P.S. (2014). Iron and the endurance athlete. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme*, 39(9), 1012–1018. <https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0147>
- Hoppe, M., Brün, B., Larsson, M. P., Moraues, L., & Hulthén, L. (2013). Heme iron-based dietary intervention for improvement of iron status in young women. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 29(1), 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.04.013>
- Hoppe, M., Ross, A.B., Svelander, C., Sandberg, A.S., & Hulthén, L. (2019). Low-phytate wholegrain bread instead of high-phytate wholegrain bread in a total diet context did not improve iron status of healthy Swedish females: a 12-week, randomized, parallel-design intervention study. *European journal of nutrition*, 58(2), 853–864. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1722-1>
- Hower, V., Mendes, P., Torti, F.M., Laubenbacher, R., Akman, S., Shulaev, V., & Torti, S.V. (2009). A general map of iron metabolism and tissue-specific subnetworks. *Molecular bioSystems*, 5(5), 422–443. <https://doi.org/10.1039/b816714c>
- Hunt, J.R., Gallagher, S.K., & Johnson, L.K. (1994). Effect of ascorbic acid on apparent iron absorption by women with low iron stores. *The American journal of clinical nutrition*, 59(6), 1381–1385. <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.6.1381>
- Hurrell R.F. (1997). Preventing iron deficiency through food fortification. *Nutrition reviews*, 55(6), 210–222. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1997.tb01608.x>
- Hurrell, R.F., Reddy, M.B., Juillerat, M., & Cook, J.D. (2006). Meat protein fractions enhance nonheme iron absorption in humans. *The Journal of nutrition*, 136(11), 2808–2812. <https://doi.org/10.1093/jn/136.11.2808>
- Hurrell, R., & Egli, I. (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1461S–1467S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674F>
- Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients* (2001). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press (US).
- Ishikawa, S.I., Tamaki, S., Arihara, K., & Itoh, M. (2007). Egg yolk protein and egg yolk phosphovitin inhibit calcium, magnesium, and iron absorptions in rats. *Journal of food science*, 72(6), S412–S419. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00417.x>
- Jain, A., Chowdhury, N., Jain, S., Uttam, N., & Meinia, S.K. (2018). Altered Red Cell Indices in Repeat Blood Donors: Experience of a North Indian Blood Bank. *Indian journal of hematology & blood transfusion: an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 34(4), 666–670. <https://doi.org/10.1007/s12288-018-0954-9>



- Johnson, M.B., & Enns, C.A. (2004). Diferric transferrin regulates transferrin receptor 2 protein stability. *Blood*, 104(13), 4287–4293. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-06-2477>
- Johnson-Wimbley, T.D., & Graham, D.Y. (2011). Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21<sup>st</sup> century. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 4(3), 177–184. <https://doi.org/10.1177/1756283X11398736>
- Karp, J.K., & King, K.E. (2010). International variation in volunteer whole blood donor eligibility criteria. *Transfusion*, 50(2), 507–513. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02392.x>
- Keel, S.B., Doty, R.T., Yang, Z., Quigley, J.G., Chen, J., Knoblauch, S., Kingsley, P.D., De Domenico, I., Vaughn, M.B., Kaplan, J., Palis, J., & Abkowitz, J.L. (2008). A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis. *Science (New York, N.Y.)*, 319(5864), 825–828. <https://doi.org/10.1126/science.1151133>
- Kelsay, J.L., & Prather, E.S. (1983). Mineral balances of human subjects consuming spinach in a low-fiber diet and in a diet containing fruits and vegetables. *The American journal of clinical nutrition*, 38(1), 12–19. <https://doi.org/10.1093/ajcn/38.1.12>
- Khoja, K.K., Aslam, M.F., Sharp, P.A., & Latunde-Dada, G.O. (2021). In vitro bioaccessibility and bioavailability of iron from fenugreek, baobab and moringa. *Food chemistry*, 335, 127671. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127671>
- Kim, M., Lee, D.T., & Lee, Y.S. (1995). Iron Absorption and Intestinal Solubility in Rats Are Influenced by Dietary Proteins. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 15(11), 1705–1716. [https://doi.org/10.1016/0271-5317\(95\)02041-0](https://doi.org/10.1016/0271-5317(95)02041-0)
- Kiss J.E. (2015). Laboratory and genetic assessment of iron deficiency in blood donors. *Clinics in laboratory medicine*, 35(1), 73–91. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2014.10.011>
- Kiss, J.E., Brambilla, D., Glynn, S.A., Mast, A.E., Spencer, B.R., Stone, M., Kleinman, S. H., Cable, R.G., & National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study–III (REDS-III) (2015). Oral iron supplementation after blood donation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 313(6), 575–583. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.119>
- Kiss, J.E., Steele, W.R., Wright, D.J., Mast, A.E., Carey, P.M., Murphy, E.L., Gottschall, J. L., Simon, T.L., Cable, R.G., & NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (2013). Laboratory variables for assessing iron deficiency in REDS-II Iron Status Evaluation (RISE) blood donors. *Transfusion*, 53(11), 2766–2775. <https://doi.org/10.1111/trf.12209>
- Kotzé, S.R., Pedersen, O.B., Petersen, M.S., Sørensen, E., Thørner, L.W., Sørensen, C.J., Rigas, A.S., Hjalgrim, H., Rostgaard, K., Ullum, H., & Erikstrup, C. (2015). Predictors of hemoglobin in Danish blood donors: results from the Danish Blood Donor Study. *Transfusion*, 55(6), 1303–1311. <https://doi.org/10.1111/trf.13011>
- Krayenbuehl, P.A., Battegay, E., Breyman, C., Furrer, J., & Schulthess, G. (2011). Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*, 118(12), 3222–3227. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-346304>
- Krishnamurthy, P., Xie, T., & Schuetz, J.D. (2007). The role of transporters in cellular heme and porphyrin homeostasis. *Pharmacology & therapeutics*, 114(3), 345–358. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.02.001>
- Layrisse, M., Martínez-Torres, C., & Roche, M. (1968). Effect of interaction of various foods on iron absorption. *The American journal of clinical nutrition*, 21(10), 1175–1183. <https://doi.org/10.1093/ajcn/21.10.1175>
- Lazrak, M., El Kari, K., Stoffel, N.U., Elammari, L., Al-Jawaldeh, A., Loechl, C.U., Yahyane, A., Barkat, A., Zimmermann, M.B., & Aguenou, H. (2021). Tea Consumption Reduces Iron Bioavailability from

- NaFeEDTA in Nonanemic Women and Women with Iron Deficiency Anemia: Stable Iron Isotope Studies in Morocco. *The Journal of nutrition*, 151(9), 2714–2720. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab159>
- Lee, D.H., Zhou, L.J., Zhou, Z., Xie, J.X., Jung, J.U., Liu, Y., Xi, C.X., Mei, L., & Xiong, W.C. (2010). Neogenin inhibits HJV secretion and regulates BMP-induced hepcidin expression and iron homeostasis. *Blood*, 115(15), 3136–3145. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-251199>
- Liuzzi, J.P., Aydemir, F., Nam, H., Knutson, M.D., & Cousins, R.J. (2006). Zip14 (Slc39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37), 13612–13617. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606424103>
- Lobier, M., Castrén, J., Niittymäki, P., Palokangas, E., Partanen, J., & Arvas, M. (2019). The effect of donation activity dwarfs the effect of lifestyle, diet and targeted iron supplementation on blood donor iron stores. *PloS one*, 14(8), e0220862. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220862>
- Lönnerdal B. (2010). Calcium and iron absorption--mechanisms and public health relevance. International journal for vitamin and nutrition research. *Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 80(4-5), 293–299. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000036>
- Lynch S. *The rationale for selecting and standardizing iron status indicators*. Geneva: World Health Organization; 2012.
- Lynch, S.R., & Cook, J.D. (1980). Interaction of vitamin C and iron. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 355, 32–44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1980.tb21325.x>
- Lynch, S.R., Dassenko, S.A., Cook, J.D., Juillerat, M.A., & Hurrell, R.F. (1994). Inhibitory effect of a soybean-protein-related moiety on iron absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 60(4), 567–572. <https://doi.org/10.1093/ajcn/60.4.567>
- Ma, Q., Kim, E.Y., Lindsay, E.A., & Han, O. (2011). Bioactive dietary polyphenols inhibit heme iron absorption in a dose-dependent manner in human intestinal Caco-2 cells. *Journal of food science*, 76(5), H143–H150. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02184.x>
- Macher, S., Herster, C., Holter, M., Moritz, M., Matzhold, E.M., Stojakovic, T., Pieber, T. R., Schlenke, P., Drexler, C., & Amrein, K. (2020). The Effect of Parenteral or Oral Iron Supplementation on Fatigue, Sleep, Quality of Life and Restless Legs Syndrome in Iron-Deficient Blood Donors: A Secondary Analysis of the IronWoMan RCT. *Nutrients*, 12(5), 1313. <https://doi.org/10.3390/nu12051313>
- Mackenzie, B., & Garrick, M.D. (2005). Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 289(6), G981–G986. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00363.2005>
- Mahida, V.I., Bhatti, A., & Gupte, S.C. (2008). Iron status of regular voluntary blood donors. *Asian journal of transfusion science*, 2(1), 9–12. <https://doi.org/10.4103/0973-6247.39504>
- Mantadakis, E., Panagopoulou, P., Kontekaki, E., Bezirgiannidou, Z., & Martinis, G. (2022). Iron Deficiency and Blood Donation: Links, Risks and Management. *Journal of blood medicine*, 13, 775–786. <https://doi.org/10.2147/JBM.S375945>
- Marks, D.C., Speedy, J., Robinson, K.L., Brama, T., Capper, H.R., Mondy, P., & Keller, A. J. (2014). An 8-week course of 45 mg of carbonyl iron daily reduces iron deficiency in female whole blood donors aged 18 to 45 years: results of a prospective randomized controlled trial. *Transfusion*, 54(3 Pt 2), 780–788. <https://doi.org/10.1111/trf.12464>
- Mast A.E. (2014). Low hemoglobin deferral in blood donors. *Transfusion medicine reviews*, 28(1), 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.11.001>

- Mast, A.E., Bialkowski, W., Bryant, B.J., Wright, D.J., Birch, R., Kiss, J.E., D'Andrea, P., Cable, R.G., & Spencer, B.R. (2016). A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors. *Transfusion*, 56(6 Pt 2), 1588–1597. <https://doi.org/10.1111/trf.13469>
- Mast, A.E., Szabo, A., Stone, M., Cable, R.G., Spencer, B.R., Kiss, J.E., & NHLBI Recipient Epidemiology Donor Evaluation Study (REDS)-III (2020). The benefits of iron supplementation following blood donation vary with baseline iron status. *American journal of hematology*, 95(7), 784–791. <https://doi.org/10.1002/ajh.25800>
- McDermid, J.M., & Lönnnerdal, B. (2012). Iron. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 3(4), 532–533. <https://doi.org/10.3945/an.112.002261>
- 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. *Molecular cell*, 5(2), 299–309. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)80425-6](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80425-6)
- Mendoza, C., Viteri, F.E., Lönnnerdal, B., Raboy, V., Young, K.A., & Brown, K.H. (2001). Absorption of iron from unmodified maize and genetically altered, low-phytate maize fortified with ferrous sulfate or sodium iron EDTA. *The American journal of clinical nutrition*, 73(1), 80–85. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.1.80>
- Milman N. (1996). Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. *International journal of hematology*, 63(2), 103–135. [https://doi.org/10.1016/0925-5710\(95\)00426-2](https://doi.org/10.1016/0925-5710(95)00426-2)
- Milman, N., & Kirchhoff, M. (1999). Relationship between serum ferritin and risk factors for ischaemic heart disease in 2235 Danes aged 30-60 years. *Journal of internal medicine*, 245(5), 423–433. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1999.00465.x>
- Mittal, R., Marwaha, N., Basu, S., Mohan, H., & Ravi Kumar, A. (2006). Evaluation of iron stores in blood donors by serum ferritin. *The Indian journal of medical research*, 124(6), 641–646.
- Mohammed, O., Dyab, N., Kheadr, E., & Dabour, N. (2021). Effectiveness of inulin-type on the iron bioavailability in anemic female rats fed bio-yogurt. *RSC advances*, 11(4), 1928–1938. <https://doi.org/10.1039/d0ra08873k>
- Muckenthaler, M.U., Galy, B., & Hentze, M.W. (2008). Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annual review of nutrition*, 28, 197–213. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155521>
- Murray-Kolb, L.E., Beard, J.L., Joseph, L.J., Davey, S.L., Evans, W.J., & Campbell, W.W. (2001). Resistance training affects iron status in older men and women. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 11(3), 287–298. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.11.3.287>
- Muzykantov V.R. (2010). Drug delivery by red blood cells: vascular carriers designed by mother nature. *Expert opinion on drug delivery*, 7(4), 403–427. <https://doi.org/10.1517/17425241003610633>
- Nadarajan, V.S., & Eow, G.I. (2002). Anaemia and iron status among blood donors in a blood transfusion unit in Malaysia. *The Malaysian journal of pathology*, 24(2), 99–102.
- Nadarajan, V., Sthaneshwar, P., & Eow, G.I. (2008). Use of red blood cell indices for the identification of iron deficiency among blood donors. *Transfusion medicine (Oxford, England)*, 18(3), 184–189. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2008.00862.x>
- Navas-Carretero, S., Pérez-Granados, A.M., Sarriá, B., Carbajal, A., Pedrosa, M.M., Roe, M.A., Fairweather-Tait, S.J., & Vaquero, M.P. (2008). Oily fish increases iron bioavailability of a phytate rich

- meal in young iron deficient women. *Journal of the American College of Nutrition*, 27(1), 96–101. <https://doi.org/10.1080/07315724.2008.10719680>
- Ndiaye, N.F., Idohou-Dossou, N., Bürkli, S., Diouf, A., Loucoubar, C., Guiro, A.T., Zimmermann, M.B., Wade, S., & Moretti, D. (2020). Polyphenol-rich tea decreases iron absorption from fortified wheat bread in Senegalese mother-child pairs and bioavailability of ferrous fumarate is sharply lower in children. *European journal of clinical nutrition*, 74(8), 1221–1228. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0601-z>
- Nemeth, E., Tuttle, M.S., Powelson, J., Vaughn, M.B., Donovan, A., Ward, D.M., Ganz, T., & Kaplan, J. (2004). Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science (New York, N.Y.)*, 306(5704), 2090–2093. <https://doi.org/10.1126/science.1104742>
- Norashikin, J., Roshan, T.M., Rosline, H., Zaidah, A.W., Suhair, A.A., & Rapiaah, M. (2006). A study of serum ferritin levels among male blood donors in Hospital Universiti sains Malaysia. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 37(2), 370–373.
- O'Flaherty, E.A.A., Tsermoula, P., O'Neill, E.E., & O'Brien, N.M. (2019). Co-Products of Beef Processing Enhance Non-Haem Iron Absorption in an *in Vitro* Digestion/Caco-2 Cell Model. *International Journal of Food Science & Technology*, 54(4), 1256–1264. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14049>.
- O'Brien, S.F., & Goldman, M. (2017). Understanding iron depletion and overload in blood donors. *ISBT Science Series*, 12(1), 11-18.
- Ohgami, R.S., Campagna, D.R., McDonald, A., & Fleming, M.D. (2006). The Steap proteins are metalloredutases. *Blood*, 108(4), 1388–1394. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-003681>
- O'Meara, A., Infanti, L., Stebler, C., Ruesch, M., Sigle, J.P., Stern, M., & Buser, A. (2011). The value of routine ferritin measurement in blood donors. *Transfusion*, 51(10), 2183–2188. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03148.x>
- Otto, J.M., Montgomery, H.E., & Richards, T. (2013). Haemoglobin concentration and mass as determinants of exercise performance and of surgical outcome. *Extreme physiology & medicine*, 2(1), 33. <https://doi.org/10.1186/2046-7648-2-33>
- Pachikian, B., Naslain, D., Benoit, N., Brebels, R., Van Asch, K., Compernelle, V., Vandekerckhove, P., & Deldicque, L. (2020). Iron supplementation limits the deleterious effects of repeated blood donation on endurance sport performance but not on iron status. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 18(5), 334–347. <https://doi.org/10.2450/2020.0087-20>
- Pandey, K.B., & Rizvi, S.I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2(5), 270–278. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>
- Park, C.H., Valore, E.V., Waring, A.J., & Ganz, T. (2001). Hcpidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of biological chemistry*, 276(11), 7806–7810. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008922200>
- Perron, N.R., & Brumaghim, J.L. (2009). A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell biochemistry and biophysics*, 53(2), 75–100. <https://doi.org/10.1007/s12013-009-9043-x>
- Petry, N., Egli, I., Chassard, C., Lacroix, C., & Hurrell, R. (2012). Inulin modifies the bifidobacteria population, fecal lactate concentration, and fecal pH but does not influence iron absorption in women with low iron status. *The American journal of clinical nutrition*, 96(2), 325–331. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.035717>

- Petry, N., Egli, I., Zeder, C., Walczyk, T., & Hurrell, R. (2010). Polyphenols and phytic acid contribute to the low iron bioavailability from common beans in young women. *The Journal of nutrition*, 140(11), 1977–1982. <https://doi.org/10.3945/jn.110.125369>
- Pigeon, C., Ilyin, G., Courselaud, B., Leroyer, P., Turlin, B., Brissot, P., & Loréal, O. (2001). A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *The Journal of biological chemistry*, 276(11), 7811–7819. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008923200>
- Piskin, E., Cianciosi, D., Gulec, S., Tomas, M., & Capanoglu, E. (2022). Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS omega*, 7(24), 20441–20456. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01833>
- Pottgiesser, T., Specker, W., Umhau, M., Dickhuth, H. H., Roecker, K., & Schumacher, Y. O. (2008). Recovery of hemoglobin mass after blood donation. *Transfusion*, 48(7), 1390–1397. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01719.x>
- Punnonen, K., & Rajamäki, A. (1999). Evaluation of iron status of Finnish blood donors using serum transferrin receptor. *Transfusion medicine (Oxford, England)*, 9(2), 131–134. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3148.1999.00191.x>
- Qiao, B., Sugianto, P., Fung, E., Del-Castillo-Rueda, A., Moran-Jimenez, M.J., Ganz, T., & Nemeth, E. (2012). Hepcidin-induced endocytosis of ferroportin is dependent on ferroportin ubiquitination. *Cell metabolism*, 15(6), 918–924. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.03.018>
- Qiu, A., Jansen, M., Sakaris, A., Min, S. H., Chattopadhyay, S., Tsai, E., Sandoval, C., Zhao, R., Akabas, M.H., & Goldman, I.D. (2006). Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell*, 127(5), 917–928. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.09.041>
- Radtke, H., Mayer, B., Röcker, L., Salama, A., & Kiesewetter, H. (2004b). Iron supplementation and 2-unit red blood cell apheresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Transfusion*, 44(10), 1463–1467. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.04045.x>
- Radtke, H., Meyer, T., Kalus, U., Röcker, L., Salama, A., Kiesewetter, H., & Latza, R. (2005). Rapid identification of iron deficiency in blood donors with red cell indexes provided by Advia 120. *Transfusion*, 45(1), 5–10. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2005.04205.x>
- Radtke, H., Tegtmeier, J., Röcker, L., Salama, A., & Kiesewetter, H. (2004a). Daily doses of 20 mg of elemental iron compensate for iron loss in regular blood donors: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Transfusion*, 44(10), 1427–1432. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.04074.x>
- Radtke, H., Tegtmeier, J., Röcker, L., Salama, A., & Kiesewetter, H. (2005). Compensating for iron loss in regular blood donors using ferrous gluconate and ascorbic acid. *Transfusion*, 45(7), 1236–1237. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2005.00183.x>
- Rajagopal, A., Rao, A.U., Amigo, J., Tian, M., Upadhyay, S.K., Hall, C., Uhm, S., Mathew, M.K., Fleming, M.D., Paw, B.H., Krause, M., & Hamza, I. (2008). Haem homeostasis is regulated by the conserved and concerted functions of HRG-1 proteins. *Nature*, 453(7198), 1127–1131. <https://doi.org/10.1038/nature06934>
- Reddy K.V., Shastry, S., Raturi, M., & Baliga B.P. (2020). Impact of Regular Whole-Blood Donation on Body Iron Stores. *Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*, 47(1), 75–79. <https://doi.org/10.1159/000499768>
- Rigas, A.S., Sørensen, C.J., Pedersen, O.B., Petersen, M.S., Thørner, L.W., Kotzé, S., Sørensen, E., Magnussen, K., Rostgaard, K., Erikstrup, C., & Ullum, H. (2014). Predictors of iron levels in 14,737 Danish blood donors: results from the Danish Blood Donor Study. *Transfusion*, 54(3 Pt 2), 789–796. <https://doi.org/10.1111/trf.12518>

- Robb, A., & Wessling-Resnick, M. (2004). Regulation of transferrin receptor 2 protein levels by transferrin. *Blood*, 104(13), 4294–4299. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-06-2481>
- Roughead, Z.K., Zito, C.A., & Hunt, J.R. (2002). Initial uptake and absorption of nonheme iron and absorption of heme iron in humans are unaffected by the addition of calcium as cheese to a meal with high iron bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 76(2), 419–425. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.419>
- Roughead, Z.K., Zito, C.A., & Hunt, J.R. (2005). Inhibitory effects of dietary calcium on the initial uptake and subsequent retention of heme and nonheme iron in humans: comparisons using an intestinal lavage method. *The American journal of clinical nutrition*, 82(3), 589–597. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.3.589>
- Rutzke, C.J., Glahn, R.P., Rutzke, M.A., Welch, R.M., Langhans, R.W., Albright, L.D., Combs, G.F., Jr, & Wheeler, R.M. (2004). Bioavailability of iron from spinach using an in vitro/human Caco-2 cell bioassay model. *Habitation (Elmsford, N.Y.)*, 10(1), 7–14. <https://doi.org/10.3727/154296604774808900>
- Sadowska, J., & Sacharczuk, O. (2011). Ocena wpływu sposobu żywienia na możliwość oddania krwi przez krwiodawców wielokrotnych [The estimation of the influence of pattern of consumption on the possibility of blood donation by repeated blood donors]. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 62(2), 193–198.
- Scarano, A., Laddomada, B., Blando, F., De Santis, S., Verna, G., Chieppa, M., & Santino, A. (2023). The Chelating Ability of Plant Polyphenols Can Affect Iron Homeostasis and Gut Microbiota. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(3), 630. <https://doi.org/10.3390/antiox12030630>
- Schade, A.L., & Caroline, L. (1946). An Iron-binding Component in Human Blood Plasma. *Science (New York, N.Y.)*, 104(2702), 340–341. <https://doi.org/10.1126/science.104.2702.340>
- Schumacher, Y.O., Schmid, A., Grathwohl, D., Bültermann, D., & Berg, A. (2002). Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performances. *Medicine and science in sports and exercise*, 34(5), 869–875. <https://doi.org/10.1097/00005768-200205000-00022>
- Sharp P.A. (2010). Intestinal iron absorption: regulation by dietary & systemic factors. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 80(4-5), 231–242. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000029>
- Shaw, G.C., Cope, J.J., Li, L., Corson, K., Hersey, C., Ackermann, G.E., Gwynn, B., Lambert, A.J., Wingert, R.A., Traver, D., Trede, N.S., Barut, B.A., Zhou, Y., Minet, E., Donovan, A., Brownlie, A., Balzan, R., Weiss, M.J., Peters, L.L., Kaplan, J., ... Paw, B.H. (2006). Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation. *Nature*, 440(7080), 96–100. <https://doi.org/10.1038/nature04512>
- Shayeghi, M., Latunde-Dada, G.O., Oakhill, J.S., Laftah, A.H., Takeuchi, K., Halliday, N., Khan, Y., Warley, A., McCann, F.E., Hider, R.C., Frazer, D.M., Anderson, G.J., Vulpe, C.D., Simpson, R.J., & McKie, A.T. (2005). Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*, 122(5), 789–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.025>
- Silvestri, L., Pagani, A., Nai, A., De Domenico, I., Kaplan, J., & Camaschella, C. (2008). The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell metabolism*, 8(6), 502–511. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.09.012>
- Simon, T.L., Garry, P.J., & Hooper, E.M. (1981). Iron stores in blood donors. *JAMA*, 245(20), 2038–2043.
- Skikne, B.S., Flowers, C.H., & Cook, J.D. (1990). Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood*, 75(9), 1870–1876.

- Skolmowska, D., & Głabska, D. (2019). Analysis of Heme and Non-Heme Iron Intake and Iron Dietary Sources in Adolescent Menstruating Females in a National Polish Sample. *Nutrients*, 11(5), 1049. <https://doi.org/10.3390/nu11051049>
- Smirnoff N. (2018). Ascorbic acid metabolism and functions: A comparison of plants and mammals. *Free radical biology & medicine*, 122, 116–129. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.033>
- Spencer B.R. (2020). Oral iron and blood donation: cui bono? *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 18(5), 329–331. <https://doi.org/10.2450/2020.0239-20>
- Spencer, B.R., & Mast, A.E. (2022). Iron status of blood donors. *Current opinion in hematology*, 29(6), 310–316. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000733>
- Stern, M., O'Meara, A., Infanti, L., Sigle, J.P., & Buser, A. (2012). Prognostic value of red blood cell parameters and ferritin in predicting deferral due to low hemoglobin in whole blood donors. *Annals of hematology*, 91(5), 775–780. <https://doi.org/10.1007/s00277-011-1371-4>
- Storcksdieck genannt Bonsmann, S., Walczyk, T., Renggli, S., & Hurrell, R.F. (2008). Oxalic acid does not influence nonhaem iron absorption in humans: a comparison of kale and spinach meals. *European journal of clinical nutrition*, 62(3), 336–341. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602721>
- Strain, J.J., & Cashman, K.D. (2009). Minerals and trace elements. Human nutrition: The Nutrition Society.
- Suominen, P., Punnonen, K., Rajamäki, A., & Irjala, K. (1998). Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood*, 92(8), 2934–2939.
- Swanson C.A. (2003). Iron intake and regulation: implications for iron deficiency and iron overload. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 30(2), 99–102. [https://doi.org/10.1016/s0741-8329\(03\)00103-4](https://doi.org/10.1016/s0741-8329(03)00103-4)
- Teucher, B., Olivares, M., & Cori, H. (2004). Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. International journal for vitamin and nutrition research. *Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal internationale de vitaminologie et de nutrition*, 74(6), 403–419. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.74.6.403>
- Theil E.C. (2003). Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *The Journal of nutrition*, 133(5 Suppl 1), 1549S–53S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1549S>
- Timmer, T.C., de Groot, R., Rijnhart, J.J.M., Lakerveld, J., Brug, J., Perenboom, C.W.M., Baart, M.A., Prinsze, F.J., Zalpuri, S., van der Schoot, E.C., de Kort, W.L.A.M., & van den Hurk, K. (2020). Dietary intake of heme iron is associated with ferritin and hemoglobin levels in Dutch blood donors: results from Donor InSight. *Haematologica*, 105(10), 2400–2406. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.229450>
- Toxqui, L., Pérez-Granados, A.M., Blanco-Rojo, R., Wright, I., González-Vizcayno, C., & Vaquero, M.P. (2013). Effects of an iron or iron and vitamin D-fortified flavored skim milk on iron metabolism: a randomized controlled double-blind trial in iron-deficient women. *Journal of the American College of Nutrition*, 32(5), 312–320. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.826116>
- Troesch, B., Jing, H., Lailou, A., & Fowler, A. (2013). Absorption studies show that phytase from *Aspergillus niger* significantly increases iron and zinc bioavailability from phytate-rich foods. *Food and nutrition bulletin*, 34(2 Suppl.), S90–S101. <https://doi.org/10.1177/15648265130342S111>
- Turi, J.L., Wang, X., McKie, A.T., Nozik-Grayck, E., Mamo, L.B., Crissman, K., Piantadosi, C.A., & Ghio, A.J. (2006). Duodenal cytochrome b: a novel ferrireductase in airway epithelial cells. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 291(2), L272–L280. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00342.2005>

- Van Campen, D.R., & Welch, R.M. (1980). Availability to rats of iron from spinach: Effects of oxalic acid. *The Journal of nutrition*, 110(8), 1618–1621. <https://doi.org/10.1093/jn/110.8.1618>
- Vassallo R.R. (2021). Donor iron depletion in context. *Transfusion*, 61(1), 318–321. <https://doi.org/10.1111/trf.16219>
- Verga Falzacappa, M.V., Vujic Spasic, M., Kessler, R., Stolte, J., Hentze, M.W., & Muckenthaler, M.U. (2007). STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood*, 109(1), 353–358. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-033969>
- Villaño, D., Vilaplana, C., Medina, S., Algaba-Chueca, F., Cejuela-Anta, R., Martínez-Sanz, J.M., Ferreres, F., & Gil-Izquierdo, A. (2016). Relationship between the Ingestion of a Polyphenol-Rich Drink, Hepcidin Hormone, and Long-Term Training. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(10), 1333. <https://doi.org/10.3390/molecules21101333>
- Vuk, T., Bingulac-Popović, J., Očić, T., Mayer, L.J., Milošević, M., & Jukić, I. (2017). Combined cell index in assessing blood donor iron stores. *Transfusion medicine (Oxford, England)*, 27(1), 16–24. <https://doi.org/10.1111/tme.12370>
- Vulpe, C.D., Kuo, Y.M., Murphy, T.L., Cowley, L., Askwith, C., Libina, N., Gitschier, J., & Anderson, G.J. (1999). Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nature genetics*, 21(2), 195–199. <https://doi.org/10.1038/5979>
- Wadsworth G.R. (1955). Recovery from acute haemorrhage in normal men and women. *The Journal of physiology*, 129(3), 583–593. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1955.sp005380>
- Walczyk, T., Muthayya, S., Wegmüller, R., Thankachan, P., Sierksma, A., Frenken, L.G., Thomas, T., Kurpad, A., & Hurrell, R.F. (2014). Inhibition of iron absorption by calcium is modest in an iron-fortified, casein- and whey-based drink in Indian children and is easily compensated for by addition of ascorbic acid. *The Journal of nutrition*, 144(11), 1703–1709. <https://doi.org/10.3945/jn.114.193417>
- Wallace, D.F., Summerville, L., Crampton, E.M., Frazer, D.M., Anderson, G.J., & Subramaniam, V.N. (2009). Combined deletion of Hfe and transferrin receptor 2 in mice leads to marked dysregulation of hepcidin and iron overload. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 50(6), 1992–2000. <https://doi.org/10.1002/hep.23198>
- Wang, R.H., Li, C., Xu, X., Zheng, Y., Xiao, C., Zervas, P., Cooperman, S., Eckhaus, M., Rouault, T., Mishra, L., & Deng, C.X. (2005). A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression. *Cell metabolism*, 2(6), 399–409. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.10.010>
- Wang, X., Li, Y., Han, L., Li, J., Liu, C., & Sun, C. (2021). Role of Flavonoids in the Treatment of Iron Overload. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 685364. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.685364>
- Weinborn, V., Valenzuela, C., Olivares, M., Arredondo, M., Weill, R., & Pizarro, F. (2017). Prebiotics increase heme iron bioavailability and do not affect non-heme iron bioavailability in humans. *Food & function*, 8(5), 1994–1999. <https://doi.org/10.1039/c6fo01833e>
- Worwood M. (2002). Serum transferrin receptor assays and their application. *Annals of clinical biochemistry*, 39(Pt 3), 221–230. <https://doi.org/10.1258/0004563021902152>
- Wrighting, D.M., & Andrews, N.C. (2006). Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*, 108(9), 3204–3209. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-027631>
- Yiannikourides, A., & Latunde-Dada, G.O. (2019). A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 6(3), 85. <https://doi.org/10.3390/medicines6030085>



You, S., Ma, Y., Yan, B., Pei, W., Wu, Q., Ding, C., & Huang, C. (2022). The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: A review. *Frontiers in nutrition*, 9, 1000517. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1000517>

Zeger, G., Selogie, E., & Shulman, I.A. (2007). Blood Donation and Collection. *Blood Banking and Transfusion Medicine*, 157–182. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06981-9.50016-8>

Zijp, I.M., Korver, O., & Tijburg, L.B. (2000). Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Critical reviews in food science and nutrition*, 40(5), 371–398. <https://doi.org/10.1080/10408690091189194>

Zimmermann, M.B., & Hurrell, R.F. (2007). Nutritional iron deficiency. *Lancet (London, England)*, 370(9586), 511–520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61235-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61235-5)

Малгожата Градюк, Галина Ткаченко, Наталія Кургалюк

## ЗНАЧЕННЯ ЗАЛІЗА В РАЦІОНІ ДОНОРІВ КРОВІ ТА ЇЇ КОМПОНЕНТІВ

### АНОТАЦІЯ

**Мета дослідження:** Ця публікація є оглядовою статтею і присвячена важливості заліза в раціоні донорів крові, а саме ролі цього мікроелемента в організмі людини, впливу донорства крові на його рівень та рекомендаціям щодо добавок і харчування, щоб запобігти дефіциту цього елемента. В умовах зростання кількості донорів крові та впливу цієї процедури на їхнє здоров'я, інформація, представлена в цій статті на основі результатів досліджень багатьох авторів, має важливе значення для розробки ефективних дієтичних стратегій.

**Методологія.** Для отримати даних для статті було здійснено пошуки у базах даних PubMed, Scopus, Web of Science і Google Scholar. При цьому обиралися лише такі комбінації ключових слів, як «добавки заліза», «донори крові», «дефіцит заліза», «дієтичне залізо», «профілактика анемії», «рівень феритину». Здійснено обробку літератури за період 1970-2024 років. Крім того було використано результати досліджень, опубліковані в рецензованих наукових журналах. Усі використані статті спочатку оцінювалися на основі їх назв та анотацій. При виборі враховували таку інформацію, як характеристики дослідних груп, методи оцінки рівня заліза, результати та зареєстровані побічні ефекти. Ключові результати щодо ефективності добавок заліза, впливу дієти та моніторингу рівня заліза обговорювалися в контексті їхньої актуальності для донорів крові.

**Наукова новизна.** У цій статті запропоновано комплексний підхід до вивчення ролі заліза в раціоні донорів крові, поєднуючи результати останніх досліджень із практичними рекомендаціями щодо дієти та добавок. Представлені як біологічні, так і практичні аспекти, що є інноваційним підходом до обговорюваної теми, а також поєднано знання з різних галузей, таких як гематологія, дієтологія, біохімія та профілактична медицина, що дозволяє всебічно проаналізувати цю проблему. Інтеграція цих дисциплін веде до кращого розуміння впливу заліза на здоров'я донорів крові. Цей огляд базується на останніх клінічних дослідженнях і мета-аналізах, що забезпечує достовірність представлених даних. Аналіз результатів останніх досліджень дозволяє сформулювати більш актуальні та точні рекомендації щодо препаратів заліза. Запропоновано персоналізувати дієтичні рекомендації для донорів крові, враховуючи індивідуальні потреби цих людей та індивідуальні метаболічні відмінності. Індивідуальний підхід до дієти та добавок заліза може підвищити ефективність запобігання дефіциту заліза. Висвітлено профілактичні стратегії, такі як програми підтримки донорів крові, які повинні включати регулярний моніторинг рівня заліза, освітницькі програми щодо харчування та добавок, а також індивідуальні дієтичні втручання. Звернено увагу на необхідність довгострокового моніторингу ефектів добавок заліза, яким часто нехтують в короткострокових дослідженнях, а довгостроковий підхід дозволить надійно оцінити тривалість ефектів добавок і його вплив на здоров'я донорів крові.

**Висновки.** Залізо відіграє фундаментальну роль у підтримці здоров'я донорів крові. Цей елемент необхідний для продукції гемоглобіну, транспортування кисню та багатьох інших метаболічних функцій. Регулярна здача крові викликає значну втрату цього мікроелемента, що може призвести до його дефіциту та анемії при неправильному поповненні. Щоб компенсувати втрату заліза, донорам крові слід звернути особливу увагу на свій раціон. Продукти, багаті гемовим залізом, такі як м'ясо та риба, і негемовим залізом, такі як бобові та зелені листові овочі, повинні складати основу їхнього раціону. Додатково прийом вітаміну С під час їжі може збільшити засвоєння негемового заліза. Регулярний прийом препаратів заліза є ефективним методом профілактики дефіциту заліза у донорів крові. Клінічні дослідження показали, що добавки заліза покращують рівень гемоглобіну та феритину, знижуючи ризик анемії. Добавки повинні підбиратися індивідуально, і донорів слід регулярно контролювати щодо рівня цього елемента в організмі. Просвітницькі програми донорів крові щодо важливості регулярного моніторингу рівня заліза, профілактики анемії та відповідної дієти має

вирішальне значення. Програми підтримки, які включають регулярний моніторинг рівня заліза, надання добавок і індивідуальні рекомендації щодо дієти, можуть значно покращити здоров'я донорів і їх здатність продовжувати донорство. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити оптимальні стратегії додавання заліза та їх довгостроковий вплив на здоров'я донорів крові. Дослідження також мають бути зосереджені на індивідуальних відмінностях у метаболізмі даного елемента та на розробці персоналізованих дієтичних рекомендацій.

**Ключові слова:** залізо, донори крові, добавки заліза, анемія, дієта, феритин, гемоглобін, засвоєння заліза

**Received:** 17.10.2024. **Accepted:** 13.11.2024. **Published:** 30.12.2024.

**Ви можете цитувати цю статтю так:**

Gradziuk M., Tkaczenko H., Kurhaluk N. Znaczenie żelaza w diecie dawców krwi i jej składników. *Biota. Human. Technology.* 2024. №3. P. 85-126.

**Cite this article in APA style as:**

Gradziuk, M., Tkaczenko, H., & Kurhaluk, N. (2024). The importance of iron in the diet of blood donors and its components. *Biota. Human. Technology*, 3, 85-126

**Information about the authors:**

**Gradziuk M.** [*in Ukrainian: Градюк М.*] <sup>1</sup>, Graduate Student, email: gosiagra@op.pl  
ORCID: 0009-0008-7064-5214  
Institute of Biology, Pomeranian University in Słupsk  
22B Arciszewskiego Street, Słupsk, 76-200, Poland

**Tkaczenko H.** [*in Ukrainian: Ткаченко Г.*] <sup>2</sup>, Dr. of Biol. Sc., Prof., email: halina.tkaczenko@upsl.edu.pl  
ORCID: 0000-0003-3951-9005 Scopus-Author ID: 16032082200  
Department of Zoology, Institute of Biology, Pomeranian University in Słupsk  
22B Arciszewskiego Street, Słupsk, 76-200, Poland

**Kurhaluk N.** [*in Ukrainian: Кургалюк Н.*] <sup>3</sup>, Dr. of Biol. Sc., Prof., email: natalia.kurhaluk@upsl.edu.pl  
ORCID: 0000-0002-4669-1092 Scopus-Author ID: 55520986600  
Department of Animal Physiology, Institute of Biology, Pomeranian University in Słupsk  
22B Arciszewskiego Street, Słupsk, 76-200, Poland

---

<sup>1</sup> Data collection, manuscript preparation.

<sup>2</sup> Study design, data collection, manuscript preparation.

<sup>3</sup> Study design.