

# ВІДМІННОСТІ В ПОКАЗНИКАХ ЦИРКУЛЮЮЧОГО ЗАЛІЗА, НЕ ЗВ'ЯЗАНОГО З ТРАНСФЕРИНОМ, ПІСЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЙОМУ СУЛЬФАТУ ЗАЛІЗА, НАТРІЮ-ЗАЛІЗА ЕДТА АБО ПОЛІМАЛЬТОЗАТУ ЗАЛІЗА В ЖІНОК ІЗ МІНІМАЛЬНИМИ ЗАПАСАМИ ЗАЛІЗА\*

## ВСТУП

Залізо є важливою речовиною, яка бере участь в перенесенні кисню в більшості клітинних окислювально-відновних реакцій [1]. Якщо внутрішньоклітинні вільні іони заліза досягають надмірних концентрацій, вони можуть завдавати шкоди [2, 3]. Здогади про несприятливий вплив надлишкового заліза на вірулентність патогенних організмів неодноразово висловлювалися протягом десятиліть [4–7]. Несприятлива взаємодія між введенням заліза і малярією є давньою проблемою громадської охорони здоров'я [8–13], яка отримала виняткову значущість у світлі результатів польового дослідження на занзібарському острові Пемба. Загальне додавання в раціон маленьких дітей 12,5 мг заліза на день у цій місцевості, де малярія *falciparum* є ендемічним захворюванням, було пов'язано з надмірними показниками госпіталізації і смертності, особливо в пацієнтів із імовірно нормальним статусом заліза на момент введення препарату [14]. Після цих подій широкою підтримкою користувалася пропозиція заборонити загальне додавання в раціон препаратів заліза в регіонах поширення малярії [15, 16].

Точний спосіб, в який пероральне введення заліза може збільшити вірулентність плазмодія малярії, в даний час є предметом припущень. Були висловлені гіпотези, що додавання заліза може збільшити проліферацію плазмодіїв за допомогою таких механізмів, як підвищення концентрації негемового заліза в еритроцитах для живлення зростаючого пулу плазмодіїв; збільшення частки ретикулоцитів для стимулювання зростання плазмодіїв; або зниження концентрації протопорфірину, який може бути токсичним для плазмодіїв [17]. Нарешті, низка аналітиків вказувала на роль слабозв'язаного заліза, що циркулює в крові (залізо, не зв'язане з трансферинном – non-transferrin-bound iron, NTBI) [16, 18]. Етичні обмеження, пов'язані з висновками в Пембі [14], обмежують пряме дослідження викликаних NTBI реакцій у людей, інфікованих малярією.

У цьому дослідженні вивчалася можливість існування варіантів лікування для пацієнтів, інфікованих малярією, на основі однієї з про-

відних гіпотез про взаємодію перорального прийому заліза та малярії. Було перевірено реакцію NTBI на введення болюсного перорального заліза дорослим добровольцям із використанням доз заліза, пропорційних за вагою дозі у 12,5 мг заліза, що вводилася дітям у віці від 6 до 35 місяців в дослідженні Пемба [14]. В цій дорослій моделі мета дослідження полягала в тому, щоб визначити шляхи обмеження зростання циркулюючого NTBI, і, отже, внутрішньосудинного впливу слабозв'язаних іонів заліза після введення пероральних препаратів заліза. Однак вибрані сполуки заліза є формами, що довели свою ефективність при лікуванні залізодефіцитної анемії. У дослідженні Пемба [14] використовувався сульфат заліза – сіль заліза, яка швидко і повністю абсорбується. Інші сполуки заліза відомі своєю кінетикою повільного вивільнення в просвіті кишечника і, як наслідок, забезпечують менш різке постабсорбтивне зростання циркулюючого заліза. Властиві їм більш повільні і менш виражені постабсорбтивні реакції в циркулюючому залізі вказують на можливість менш вираженого постабсорбтивного підвищення NTBI. Двома такими потенційними джерелами заліза є хелат заліза, етилендіамінтетраацетат натрію-заліза (NaFeEDTA) і залізо у вигляді полімальтозного комплексу (IPM). У клінічних дослідженнях ефективності NaFeEDTA [19–21] та IPM [22–25] успішно коректували дефіцит заліза і залізодефіцитну анемію.

У нещодавньому дослідженні ми порівнювали реакцію по сироватковому залізу і NTBI після прийому 100 мг перорального заліза у вигляді трьох вищезазначених сполук в добровольців-чоловіків із достатніми запасами заліза і виявили, що реакція NTBI після прийому препаратів заліза пролонгованої дії була практично відсутня [26]. При достатніх запасах заліза в організмі всмоктування заліза в кишечнику знижується [27, 28]. У цьому дослідженні ми поставили питання про те, наскільки чутливими до NTBI при прийомі NaFeEDTA і IPM можуть бути пацієнти з мінімальними за-

## KLAUS SCHÜMANN

дослідницький центр харчування та дієтології (ZIEL), Фрайзінг-Вайнштефан, Німеччина

## NOEL W. SOLOMONS

центр досліджень сенсорних порушень, старіння і метаболізму (CeSSIAM), Гватемала-Сіті, Гватемала

## MONICA OROZCO

центр досліджень сенсорних порушень, старіння і метаболізму (CeSSIAM), Гватемала-Сіті, Гватемала

## MARIA EUGENIA ROMERO-ABAL

центр досліджень сенсорних порушень, старіння і метаболізму (CeSSIAM), Гватемала-Сіті, Гватемала

## GUENTER WEISS

перше терапевтичне відділення клінічної імунології та інфекційних захворювань Медичного університету Інсбрука, Австрія

Контакти:

Monica Orozco

Center for Studies of Sensory Impairment, Aging and Metabolism (CeSSIAM)

17 avenida 16-89 (interior) zona 11, Guatemala City, Guatemala 01011  
e-mail: mnorozco@uvg.edu.gt

\* Адаптований переклад. Оригінал статті опублікований у Food and Nutrition Bulletin 34:2 (2013): 185–193.

DOI: 10.1177/156482651303400207

пасами заліза, які мають виражену авідність до заліза під час абсорбції в кишечнику, а також поглинання циркулюючого заліза функціональними органами тіла. Доросла модель для такого регулювання з підвищеною абсорбцією кишкового і еритропоетичного заліза в кишечнику і кістковому мозку – це пацієнти з дефіцитом заліза. Тому ми повторили вихідний протокол в когорті відібраних жінок-добровольців із низькими запасами заліза, про які свідчили мінімальні показники рівня циркулюючого феритину. Результати обговорюються в ретроспективному порівнянні з результатами у добровольців-чоловіків.

### УЧАСНИКИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### Учасники дослідження

Десять дорослих жінок із Гватемали у віці від 22 до 49 років, які працюють або навчаються, добровільно зголосилися брати участь в дослідженні. Критеріями включення були добрий загальний стан здоров'я згідно з самооцінкою і відсутність регулярного або нещодавнього використання харчових добавок. Всі учасниці повідомили, що вони не були вагітні та не мали порушень менструального циклу під час включення в дослідження. Вони були обрані з числа 36 жінок-кандидаток, які були піддані скринінгу за гематологічним статусом і концентрацією феритину. В дослідження були включені 10 пацієнок з найнижчими концентраціями циркулюючого феритину, всі – нижче 30 нг/мл, які при цьому не відповідали критеріям виключення (нещодавнє використання багатокомпонентних харчових добавок, наявність відомих хронічних запальних захворювань і помірна або важка анемія з рівнем гемоглобіну < 112 г/дл – критерій, скоригований за висотою розташування Гватемала-Сіті). Робота була схвалена комітетом з етики досліджень на людях Центру досліджень сенсорних порушень, старіння і метаболізму (CeSSIAM), і учасниці дали письмову інформовану згоду після того, як їм пояснили мету, ризики та переваги участі. За участь у дослідженні жінки отримали грошову компенсацію.

#### Однодозові пероральні препарати заліза

Учасниці прибули в експериментальну клініку на ранок дня, призначеного для дослідження. Відразу після відбору зразка крові натщесерце вони отримали одну з чотирьох пероральних схем лікування, обраних розподілом за випадковою послідовністю. Схеми були наступними: негативний контроль (плацебо), що складався з 200 мл звичайної бутильованої питної води; позитивний контроль – 100 мг елементарного заліза у вигляді водного сульфату заліза (4 мл сиропу, розчиненого в 200 мл води); 100 мг елементарного заліза у вигляді NaFeEDTA (безводний порошок, розчинений у 200 мл води); і 100 мг елементарного заліза у вигляді полімальтозного комплексу, який приймали разом із 200 мл питної води. Додаткова питна вода була дозволена протягом усього періоду відбору зразків.

#### Збір та обробка крові

Для скринінгу було взято в цілому 6 мл цільної крові в пробірку для збору крові BD Vacutainer Safety-Lok (Becton-Dickinson) з пробкою лавандового кольору. Кров розділили

на дві аліквоти: для гематологічних досліджень використовували 3 мл крові; інші 3 мл центрифугували протягом 10 хвилин при 5000 об/хв для відділення плазми від еритроцитів для подальшого визначення концентрації феритину і С-реактивного білка (CRP). Всі аналізи проводилися в клінічній лабораторії Sanatorio Nuestra Señora del Pilar, Гватемала.

Під час експериментальної фази з вени передпліччя був відібраний зразок крові вихідного рівня з використанням набору для збору крові BD Vacutainer Safety-Lok Set (Becton-Dickinson) у вакуумовані пробірки по 6 мл з червоною пробкою. Пробірку залишили до згортання крові, а потім центрифугували протягом 10 хвилин при 5000 об/хв для відділення сироватки від коагуляту; супернатант ретельно піпетували за допомогою пластикових піпеток в очищені від слідів металу поліпропіленові флакони для збору крові (Wheaton Science Products) з гвинтовою кришкою. Додатковий забір крові проводився через 90, 180 і 270 хвилин після прийому призначеної дози лікування; ці зразки оброблялися таким же чином, як і вихідний зразок. Після того, як був узятий третій зразок крові (близько 180 хвилин після прийому дози досліджуваних препаратів), жінкам була запропонована легка закуска, що складалася з приблизно 120 г млинців і 120 г фруктів (папайя або диня), а також питна вода. Після завершення тесту і перед тим, як учасниці залишили клінічний центр, кожній із них був запропонований повний сніданок (800–1000 ккал). Зразки сироватки були кодовані кольоровими мітками відповідно до експериментального лікування і зберігалися в замороженому стані при -70 °С до відвантаження на сухому льоду до партнерських лабораторій в Європі для хімічного аналізу.

#### Лабораторні аналізи: стандартні гематологічні показники, сироватковий феритин, запальний біомаркер і сироваткова концентрація загального заліза та NTBI

В день скринінгу в дослідженні концентрацію гемоглобіну в крові аналізували за допомогою автоматичного аналізатора гематологічного профілю (CELL-RUBY, Ruby, Abbott Diagnostics), а С-реактивний білок – в клінічній лабораторії Sanatorio Nuestra Señora del Pilar у Гватемалі. Сироватковий феритин вимірювали в Інсбруку, Австрія, на заморожених зразках за допомогою турбіметричного аналізу (Roche), а концентрацію сироваткового заліза вимірювали за допомогою феррозінового аналізу (Roche).

Сироватковий рівень NTBI вимірювали в університеті Утрехта в Нідерландах за допомогою флуориметричного конкурентно-зв'язуючого аналізу, розробленого Breuer and Cabantchik [29]. Цей метод використовує мічений флуоресцеїном апо-трансферин для зв'язування з NTBI у зразках сироватки. Кількісну оцінку NTBI проводили шляхом вимірювання відносного гасіння флуоресценції, що виникає в результаті лігування не зв'язаного заліза з маркованим зразком.

#### Обробка даних і статистичний аналіз

Сироваткові концентрації загального заліза і NTBI в зразках наведено у мкг/дл. Для описової статистики використовувалися середні значення, стандартне відхилення (СВ)

**Таблиця 1.** Характеристики групи учасниць дослідження

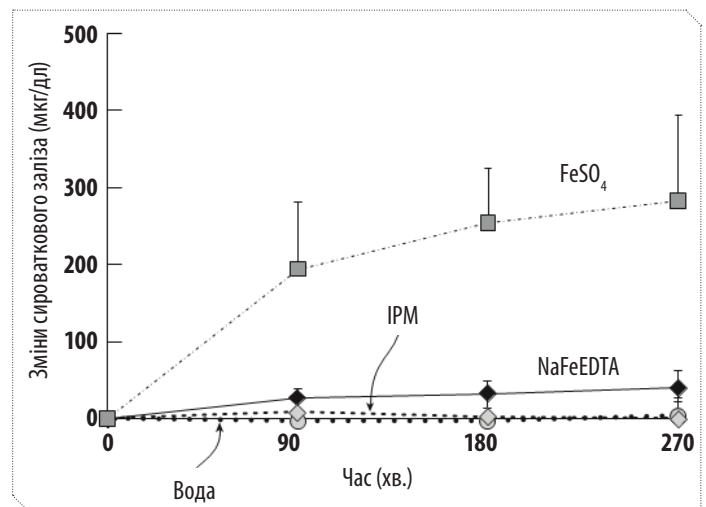
Учасниця	Вік (років)	Вага (кг)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Початковий гемоглобін (г/л)	Кінцевий гемоглобін (г/л)	Початковий феритин (нг/мл)	CRP (мг/л)
A	49	62	26	131	151	28,6	< 5
B	30	55	23	137	145	8,8	< 5
C	26	61	25	135	140	10,3	< 5
D	22	55	21	130	150	11,3	< 5
E	27	58	23	131	126	14,0	< 5
F	32	60	25	130	129	19,2	5
G	23	65	26	126	134	20,0	< 5
H	35	55	23	135	130	24,0	< 5
I	30	57	23	143	134	27,0	< 5
J	28	52	20	125	151	28,6	5
Середнє	30	58	23	132	136	17,1	
СВ	7	4	2	5	10	7,7	

та мінімальні і максимальні межі. Було розраховано зміни двох аналітів в трьох точках часу збору після введення препарату по відношенню до концентрації нульового часу. Дисперсійний аналіз повторних вимірювань (MANOVA) проводився з використанням загальної лінійної моделі і ретроспективного аналізу SPSS версії 15.0 за показниками реакцій загального заліза і NTBI для кожної з 10 учасниць. В межах вибірки співвідношення двох виміряних показників заліза визначали методом найменших квадратів кореляції по змішаним моментам Пірсона. Як критерій статистичної значущості був прийнятий рівень ймовірності 5%.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Описова статистика за вихідним демографічним, антропометричним, гематологічним статусом, рівнем заліза і характеристиками добровольців з погляду запалення наведена в таблиці 1. Вік учасниць складав від 22 до 49 років. Жодна з жінок не мала ожиріння, але у 4-х із них індекс маси тіла (ІМТ) був рівним або перевищував 25 кг/м<sup>2</sup>. Учасниці не були анемічними, але вихідні значення феритину в них були низькими (< 30 нг/мл), що вказувало на мінімально низькі запаси заліза. Значення CRP перебували в нормальному діапазоні, виключаючи наявність запалення.

На рисунку 1 показані зміни концентрації сироваткового заліза з контролем у вигляді питної води і реакція на 100 мг заліза в трьох різних хімічних формах. Аналіз MANOVA показав, що середня максимальна зміна концентрації циркулюючого заліза після 100 мг заліза у вигляді сульфату заліза була значно вищою, ніж після води, NaFeEDTA або IPM (p < 0,0001). Навпаки, реакція циркулюючого заліза на IPM (p = 0,424) не відрізнялася від реакції на воду, натомість від неї значно відрізнялася реакція на NaFeEDTA (p = 0,0001) (табл. 2). Аналогічна картина статистичних співвідношень була виявлена при аналізі індексу кумулятивних 3-годинних змін за допомогою MANOVA.



**Рисунок 1.** Середні (± СВ) послідовні зміни концентрації циркулюючого заліза для трьох 90-хвилинних інтервалів відбору проб крові. Відбір здійснювався протягом 270 хвилин після перорального прийому 200 мл чистої води, 100 мг елементарного заліза з сульфату заліза у вигляді сиропу, 100 г елементарного заліза з порошку NaFeEDTA і 100 мг елементарного заліза з таблеток IPM.

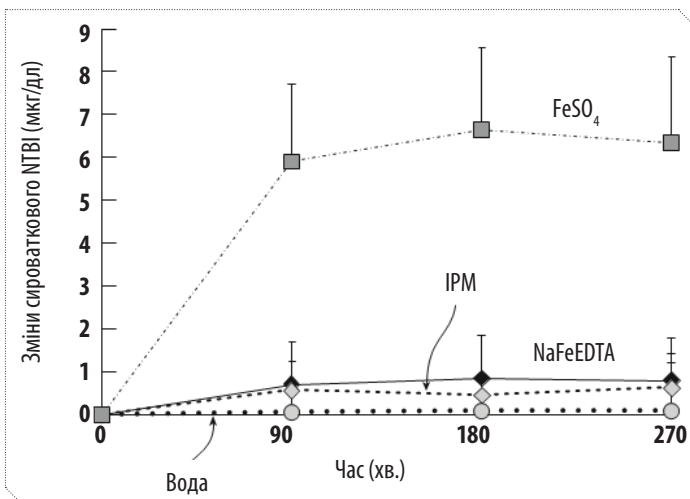
Зміни в сироватковому рівні NTBI за 270 хвилин для чотирьох експериментальних варіантів лікування показані на рисунку 2. Аналіз MANOVA знову продемонстрував зростання NTBI після прийому сульфату заліза, яке значно відрізнялося від зростання після трьох інших варіантів лікування (p < 0,0001), про що свідчить розбіжність загальних індексних букв у таблиці 3. В реакції NTBI не було відмінностей між IPM і водою (p = 0,133) або між IPM і NaFeEDTA (p = 0,252). Однак реакції NTBI після прийому NaFeEDTA і води значно різнилися (p = 0,013).

Діаграма розсіювання концентрацій заліза і NTBI для кожної з 120 проб сироватки в цьому дослідженні наведена на рисунку 3, разом із лінією лінійної регресії. З метою візуального порівняння було проведено вторинний аналіз

**Таблиця 2.** Порівняння сироваткових реакцій заліза для різних груп лікування в дослідженні на 10 здорових учасницях, середні значення ± СВ [медіана]

Лікування	Вода	Сульфат заліза	NaFeEDTA	IPM
Доза заліза, перорально (мг)	0	100	100	100
Максимальна зміна [сироваткового заліза] (мкг/дл)	7 ± 19 [9] (a)	240 ± 105 [253] (b)	43 ± 18 [43] (c)	14 ± 22 [12] (a)
Накопичена сума 3-х змін [сироваткового заліза] з інтервалом в годину (мкг/дл)	-3 ± 52 [7] (a)	730 ± 239 [671] (b)	98 ± 52 [103] (c)	11 ± 60 [-1] (a)

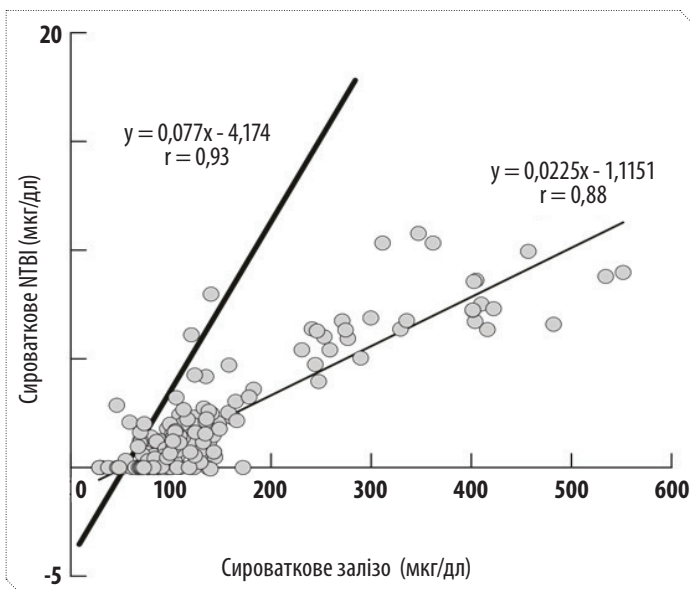
Букви в дужках позначають порівняння MANOVA. Величини, в яких не збігаються літери, є статистично значуще різними згідно з ретроспективним аналізом мінімально значущої відмінності.



**Рисунок 2.** Середні (± СВ) послідовні зміни концентрації циркулюючого NTBI для трьох 90-хвилинних інтервалів відбору проб крові

Відбір здійснювався протягом 270 хвилин після перорального прийому 200 мл чистої води, 100 мг елементарного заліза з сульфату заліза у вигляді сиропу, 100 мг елементарного заліза з порошку NaFeEDTA і 100 мг елементарного заліза з таблеток IPM.

вихідних значень у здорових чоловіків в попередньому дослідженні [26] для створення лінії регресії на основі відповідних 120 парних значень з цього дослідження. Для ясності відповідні точки даних опущені. Нахил лінії регресії, розрахованих за зразками жінок і чоловіків, склав 0,022 і 0,077 мкг NTBI / мкг заліза відповідно.



**Рисунок 3.** Діаграма розсіювання парних даних для концентрації в сироватці заліза (вісь X) і NTBI (вісь Y) в 120 зразках від жінок із низьким феритином

Вузкий графік лінії регресії має нахил 0,022 мкг/л NTBI на 1,0 мкг/л сироваткового заліза. Накладений широкий графік лінії регресії був отриманий із вторинного аналізу відповідних 120 зразків в попередньому дослідженні у чоловіків [26] з нахилом 0,077 (точки даних не показані).

**ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Слабозв'язана форма заліза в крові, NTBI, характерна для швидкої абсорбції заліза з просвіту кишечника [30–32]. Високі рівні цього виду заліза можуть мати несприятливі наслідки для здоров'я [33–36].

Лікування пероральними препаратами заліза дітей у віці від 6 до 35 місяців при дозі 12 мг заліза на день погіршувало клінічний перебіг хвороби в ендемічному регіоні [14]. Циркулююче NTBI було задіяне як медіатор підвищеної вірулентності малярії [16–18, 37].

NTBI задіяне в підвищенні вірулентності малярії *falciparum* або шляхом індукування окисного стресу [2, 16], або шляхом полегшення прикріплення паразита до ендотеліальних стінок кровоносних судин, можливо, через рецептори молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1), як це спостерігається в лабораторних умовах [37, 38], або ж комбінацією обох механізмів. Крім того, надмір заліза може впливати на регулювання імунітету господаря [18]. В індивідуумів із нормальним вмістом заліза в організмі циркулююче NTBI залишається підвищеним довший час [39], що відповідає більш несприятливому результату малярії в дітей Пемба, які отримували препарати заліза [14]. Однак тією ж мірою, в якій вимірювання рівнів NTBI до 270 хвилин після прийому сульфату заліза на вибірці з 10 осіб допускає кінетичні інтерпретації, реакція на сульфат заліза в нашому дослідженні та в дослідженні в чоловіків із достатніми запасами заліза [26] не відрізняється (дані не показані). Основне питання цього дослідження в жінок із низьким вмістом заліза в організмі, як і в попередньому дослідженні в чоловіків із високим вмістом заліза [26], полягає в тому, чи викликають інші сполуки заліза при загальній дозі 100 мг заліза нижчі відповідні реакції NTBI, ніж FeSO<sub>4</sub>.

**Переваги та обмеження дослідження**

Дане дослідження має декілька переваг, а також деякі визнані обмеження. Відзначаючи переваги, звернемо увагу на чітку відповідність попередньому дослідженню на гватемальських чоловіках [26], включаючи використання методу Breuer and Cabantchik [29] для вимірювання NTBI, яке проводилося в тій же лабораторії в Нідерландах, де були проаналізовані на рівень NTBI і поточні зразки. Дизайн включає в себе негативний контроль (звичайна вода) і позитивний контроль (сульфат заліза), в рамках яких визначаються реакції NTBI на пропонувані препарати сполук заліза. Сульфат заліза, не будучи найбільш біодоступною сполукою заліза на основі атомної маси, водночас є стандартом для перорального заліза в метаболічних дослідженнях [40–43] і польових випробуваннях [44–46]. Ефективність відновлення еритроцитарної маси і нормального статусу заліза при дефіциті була також продемонстрована для NaFeEDTA і пов'язаних з ним хелатів заліза на прикладі корекції ане-

Лікування	Вода	Сульфат заліза	NaFeEDTA	IPM
Доза перорального заліза (мг)	0	100	100	100
Максимальна зміна [NTBI] (мкг/дл)	0,3 ± 0,7 [0,2] (a)	6,9 ± 2,0 [4,7] (b)	1,6 ± 1,7 [1,4] (c)	0,9 ± 0,6 [0,8] (a, c)
Накопичена сума 3-х змін [NTBI] з інтервалом в годину (мкг/дл)	0,3 ± 2,5 [0,3] (a)	18,9 ± 5,4 [18,4] (b)	2,4 ± 4,5 [3,2] (c)	1,8 ± 1,8 [1,6] (a, c)

Букви в дужках позначають порівняння MANOVA. Величини, в яких не збігаються літери, є статистично значущі різними згідно з ретроспективним аналізом мінімально значущої відмінності.



мії у вагітних індійських жінок при пероральному прийомі [19], і з NaFeEDTA як харчової добавки для кенійських [20] і камбоджійських [21] школярів. Аналогічним чином можна навести корекцію анемії у вагітних індійських жінок [22, 23] і дефіциту заліза у грецьких школярів [24] як приклад ефективності препаратів полімальтозату заліза при гематологічному і харчовому дефіциті. В огляді Гейссера [25] перераховані в цілому 14 досліджень, які підтверджують терапевтичну ефективність IPM.

Попередній відбір жінок зі зниженими запасами заліза в організмі шляхом скринінгу феритину забезпечував бажаний контраст із ситуацією чоловіків-учасників нашого попереднього дослідження [26]. Це, однак, вказує на потенційну слабкість. Дизайн дослідження виходить із припущення, що результати реакцій NTBI на пероральне введення 100 мг заліза у дорослих чоловіків з адекватним статусом заліза і дорослих жінок з його дефіцитом із Гватемали точно відображають ситуацію в дітей Пемба, які отримували 12,5 мг перорального заліза в перші три роки життя.

Ще одним обмеженням дизайну може бути невелике число ( $n = 10$ ) учасників даного і попереднього дослідження. Однак результати в чоловіків [26] при дизайні з повторним вимірюванням показали достатню потужність для виявлення відмінностей між сполуками заліза, і ті ж самі чіткі відмінності очевидні і тут. Можливо, з метою визначення будь-яких універсальних відмінностей в утворенні NTBI після прийому препарату, пов'язаних зі спектром статусу заліза або ж із істинним статевим диморфізмом, розмір вибірки з 10 учасників в обох цих дослідженнях замалий для остаточних висновків. Останньою важливою невизначеністю, що стосується проєкції результату досліджень на арену громадської охорони здоров'я, залишається фактична роль слабозв'язаного заліза в причинно-наслідкових зв'язках у дітей, інфікованих малярією і підданих впливу пероральних препаратів заліза.

### **Порівняльні аспекти реакції циркулюючого заліза і NTBI на різні сполуки заліза в жінок із низьким вмістом заліза в організмі**

Результати цього дослідження вказують на різке і значне збільшення сироваткового NTBI, пов'язане з аналогічною реакцією циркулюючого в крові заліза, після перорального прийому сульфату заліза. Це спостереження узгоджується з нашим попереднім досвідом на чоловіках із адекватним статусом заліза [26], дозволяючи тепер отримати важливі дані про вплив сульфату заліза на генерацію NTBI в осіб із низьким рівнем заліза. Проте довгостроковий біологічний вплив цих концентрацій NTBI на людей, які в основному мають низький рівень заліза і отримують препарати заліза з профілактичною або терапевтичною метою, залишаються невідомими. Однак реакція сироваткового заліза та NTBI на додавання IPM і NaFeEDTA ніколи не наближається до рівнів, які спостерігаються після прийому сульфату заліза. Фактично, пероральний прийом IPM приводив до концентрацій NTBI, які не відрізнялися статистично від тих, які спричиняє прийом питної води. Різке зниження реакції NTBI при прийомі IPM і NaFeEDTA може бути обумовлено повільним виділенням заліза з цих двох препаратів. Атенуації, що спостерігаються, узгоджуються з потенційно меншим ризи-

ком будь-яких несприятливих наслідків, які можуть бути пов'язані з істотним підвищенням NTBI, включаючи теоретично постульовані ризики для регіонів, де малярія є ендемічним захворюванням [16–18].

### **Порівняльні аспекти реакцій на різні сполуки заліза в індивідів із різним вмістом заліза в організмі**

В нашому попередньому дослідженні на чоловіках [26], по суті, з тим же протокольним дизайном, ми зафіксували істотне зниження реакції сироваткового заліза та NTBI на 100 мг заліза у вигляді NaFeEDTA і IPM у порівнянні з сульфатом заліза. З одного боку, показник реакції сироваткового заліза на ті ж 100 мг заліза у вигляді сульфату заліза в групі досліджуваних жінок, відібраних за зниженим запасом заліза в організмі, був у 3,5 разів вищим за той, що спостерігався при прийомі тієї ж сполуки чоловіками [26]. Це відповідає очікуванням, оскільки нижчий рівень заліза повинен супроводжуватися збільшенням його абсорбції [27]. При такій же дозі заліза з NaFeEDTA середня реакція в жінок становила 103 мкг/дл в порівнянні з негативною зміною -10 мкг/дл у чоловіків. Нарешті, з IPM зіставні медіанні зміни заліза в сироватці становлять -1 мкг/дл у жінок і 41 мкг/дл у чоловіків.

З іншого боку, при тому, що медіана накопичувальної суми трьох щогодинних змін у концентраціях циркулюючого NTBI після прийому препаратів заліза в дозі 100 мг становила 21,9 мкг/дл для сульфату заліза в чоловіків, вона склала 2,0 мкг/дл для NaFeEDTA і 0,4 мкг/дл для IPM [26]. У цьому дослідженні в жінок відповідне середнє значення реакції NTBI на сульфат заліза склало 18,4 мкг/дл, або 84% від реакції для тієї ж дози і сполуки у чоловіків. Однак для NaFeEDTA медіану реакції NTBI в розмірі 3,2 мкг/дл на NaFeEDTA в жінок можна порівняти з відповідною середньою величиною 2,0 мкг/дл у чоловіків, при цьому для IPM вона становить 1,6 мкг/дл у жінок і 0,4 мкг/дл у чоловіків. Оскільки всі ці реакції не відрізнялись або мало відрізнялись від реакції NTBI після прийому чистої води, ми можемо зробити висновок, що статус заліза і тут не відіграє ніякої диференціюючої ролі стосовно величини реакції NTBI на пероральні сполуки заліза.

З погляду гендерних відмінностей, як і очікувалося відповідно до встановлених фізіологічних принципів [27, 28], велика потреба в залізі у жінок зі зниженими його запасами приводить до значно більшого притоку заліза в сироватку протягом 270 хвилин після його прийому у вигляді сульфату заліза, при цьому метал поглинається звичайними механізмами абсорбції заліза. Однак цікаво відзначити, що реакція NTBI на стандартну сполуку, що використовується для перорального прийому заліза, була еквівалентною в обох статей. Імовірно, це пояснюється тим, що в учасниць дослідження виділення заліза у слабозв'язану форму на одиницю абсорбованого заліза є пропорційно нижчим, ніж у чоловіків, на що вказує більш пласка регресійна лінія відношення NTBI на одиницю сироваткового заліза в цьому дослідженні, ніж у попередньому [26]. Рівняння регресії для підвищення NTBI шляхом збільшення кількості циркулюючого заліза для даних із усіх 120 зразків, зібраних у чоловіків, перераховане з нашої попередньої статті [26], є таким:  $y = 0,077x - 4,174$ , при  $r = 0,93$ . Це означає, що реакція NTBI на одиницю циркулюю-

чого заліза була в 3,5 разів більш вираженою, ніж нахил 0,022 у рівнянні регресії для 120 відповідних значень для жінок в цьому дослідженні (див. рис. 3). Якщо ми ізолюємо тільки 40 реакцій, одержаних при прийомі 100 мг сульфату заліза в нашому дослідженні жінками і в попередньому дослідженні на чоловіках, відповідні рівняння регресії виглядатимуть таким чином:  $y = 0,020x + 0,020$ ,  $r = 0,85$  та  $y = 0,072x - 2,538$ ,  $r = 0,92$  (дані не показані). Припустимо, що це є наслідком перш за все різного статусу насичення організму залізом; це видається більш вірогідним поясненням наших результатів, ніж статевий диморфізм сам по собі. Далі, більш висока швидкість очищення кровотоку від NTBI при недостатніх запасах заліза може пояснити підвищену схильність дітей із достатньою кількістю заліза в організмі до важкого перебігу малярії *falciparum* у порівнянні з дітьми з нестачею заліза. Для з'ясування цього нового питання необхідні подальші дослідження. Однак в обох модельних групах дорослих препаратів пролонгованої дії були пов'язані з повною ліквідацією появи NTBI в кровообігу.

## ВИСНОВКИ

У підсумку поява NTBI в крові після швидкої абсорбції сульфату заліза була рівною для обох статей і при різному статусі заліза в організмі, незважаючи на велику різницю в зростанні рівня циркулюючого заліза в сироватці. Однак для обох запропонованих препаратів пролонгованої дії, NaFeEDTA і IPM, однакове і вельми істотне зниження появи NTBI в період після введення препарату спостерігалось як у чоловіків із достатніми запасами заліза, так і в жінок зі зниженими його запасами. Якщо ми екстраполюємо ці дорослі моделі на те, що могло б відбуватися в маленьких дітей із малярією в дослідженні Пемба [14], пероральні препарати з сульфатом заліза були б пов'язані з великими рівнями зростання NTBI у пацієнтів всього спектра статусу заліза серед занзібарських немовлят і дітей молодшого віку. Наші поточні дані дозволяють припустити, що пацієнти як з достатнім запасом заліза, так і з його нестачею виявляли однакові за силою реакції NTBI. Водночас для препаратів пролонгованої дії, які мають значно менш виражену реакцію NTBI, ніж сульфат заліза, статус заліза ймовірно не впливає на концентрацію NTBI. Таким

чином, тією мірою, якою індивіди з достатнім вмістом заліза є більш сприйнятливими до несприятливих наслідків дії доз заліза в контексті малярії *falciparum*, використання препаратів заліза пролонгованої дії в цьому сегменті населення повинно забезпечувати захист від схильності до малярії, індукованої залізом.

Слід зробити висновок про те, що індивіди з достатнім рівнем заліза в популяціях, для яких малярія є голоендемичним захворюванням, погано переносять вплив NTBI після стандартної дози сульфату заліза. Ми можемо припустити, що індивіди зі зниженим запасом заліза краще переносять таку ж реакцію з боку NTBI, як і вплив NTBI в цілому. Тому в разі будь-якого загального застосування пероральних препаратів заліза в таких обставинах сполуки пролонгованої дії можуть запобігти несприятливим явищам серед людей, вразливих до шкідливого впливу (тобто індивідів з адекватним запасом заліза), водночас забезпечивши надання заліза тим, хто його потребує (тобто індивідам з нестачею заліза), з адекватною гематологічною відповіддю. Як видається, серед розмаїття сполук заліза з імовірно альтернативними механізмами його абсорбції існує принаймні два біодоступні препарати пролонгованої дії, які можуть бути інструментами для обмеження впливу NTBI при пероральному прийомі заліза.

Нарешті, при тому, що скорочення циркулюючого сліду NTBI при використанні IPM або NaFeEDTA у порівнянні з сульфатом заліза підтверджується в контексті посиленої абсорбції заліза в жінок із низьким його вмістом, було б передчасно екстраполювати ці дані на дітей раннього віку з ризиком ускладненої малярії. З одного боку, аналогічний низький профіль NTBI при застосуванні таких сполук заліза пролонгованої дії повинен бути підтверджений безпосередньо в дітей у віці до 36 місяців, в дозах, що мають практичний інтерес у вигляді пероральних добавок. З іншого боку, оскільки докази терапевтичної ефективності препарату заліза для NaFeEDTA [19–21] і IPM [22–25] ґрунтуються тільки на досвіді застосування в дорослих або дітей старшого віку, необхідно окреме підтвердження прийнятно швидкого і повного насичення гематологічного статусу в цільовій віковій групі за допомогою поєднання включення ізоотопів в еритроцити і досліджень насичення.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Beard, J.L. Iron. In: Present knowledge in nutrition, 9th ed. Ed. by B.A. Bowman. Washington, DC. ILSI Press (2006): 430–44.
2. Schumann, K. "Safety aspects of iron in food." *Ann Nutr Metab* 45 (2001): 91–101.
3. Schumann, K., Ettle, T., Szegner, B., et al. "On risk and benefits of iron supplementation – recommendations for iron intake revisited." *J Trace Elem Med Biol* 21 (2007): 147–68.
4. Murray, M.J., Murray, A.B., Murray, M.B., Murray, C.J. "The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections." *Br Med J* 21 (1978): 1113–5.
5. Weinberg, E.D. "Iron loading and disease surveillance." *Emerg Infect Dis* 5 (1995): 346–52.
6. Schaible, U.E., Kaufmann, S.H. "Iron and microbial infection." *Nat Rev Microbiol* 2 (2004): 946–53.
7. Nairz, M., Schroll, A., Sonnweber, T., Weiss, G. "The struggle for iron – a metal at the host-pathogen interface." *Cell Microbiol* 12 (2010): 1691–702.
8. Harvey, P.W., Heywood, P.F., Nesheim, M.C., et al. "The effect of iron therapy on malarial infection in Papua New Guinean schoolchildren." *Am J Trop Med Hyg* 40 (1989): 12–8.
9. Smith, A.W., Hendrickse, R.G., Harrison, C., et al. "The effects on malaria of treatment of iron-deficiency anaemia with oral iron in Gambian children." *Ann Trop Paediatr* 9 (1989): 17–23.
10. van den Hombergh, J., Dalderop, E., Smit, Y. "Does iron therapy benefit children with severe malaria-associated anaemia? A clinical trial with 12 weeks supplementation of oral iron in young children from the Turiani Division, Tanzania." *J Trop Pediatr* 42 (1996): 220–7.
11. Berger, J., Dyck, J.L., Galan, P., et al. "Effect of daily iron supplementation on iron status, cell-mediated immunity, and incidence of infections in 6–36 month old Togolese children." *Eur J Clin Nutr* 54 (2000): 29–35.
12. Menendez, C., Kahigwa, E., Hirt, R., et al. "Randomized placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants." *Lancet* 350 (1997): 844–50.
13. Ojukwu, J.U., Okebe, J.U., Yahav, D., Paul, M. "Oral iron supplementation for preventing or treating anaemia among children in malaria-endemic areas." *Cochrane Database Syst Rev* 10 (2011): CD006589.

14. Sazawal, S., Black, R.E., Ramsan, M., et al.  
"Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomized, placebo-controlled trial." *Lancet* 367 (2006): 133–43.
15. World Health Organization.  
Conclusions and recommendations of the WHO consultation on prevention and control of iron deficiency in infants and young children in malaria-endemic areas. *Food Nutr Bull* 28 (2007): S621–7.
16. Schümann, K., Christ, F.  
"Did the iron age end in Pemba?" *Sight Life Mag* 3 (2007): 6–13.
17. Prentice, A.M.  
"Iron metabolism, malaria, and other infections: what is all the fuss about?" *J Nutr* 138 (2008): 2537–41.
18. Prentice, A.M., Ghattas, H., Doherty, C., Cox, S.E.  
"Iron metabolism and malaria." *Food Nutr Bull* 28 (2007): S524–39.
19. Sarkate, P., Patil, A., Parulekar, S., et al.  
"A randomised double-blind study comparing sodium ferredetate with ferrous fumarate in anaemia in pregnancy." *J Indian Med Assoc* 105 (2007): 278–84.
20. Andango, P.E., Osendarp, S.J., Ayah, R., et al.  
"Efficacy of iron-fortified whole maize flour on iron status of schoolchildren in Kenya: a randomized controlled trial." *Lancet* 369 (2007): 1799–806.
21. Longfils, P., Monchy, D., Weinheimer, H., et al.  
"A comparative intervention trial on fish sauce fortified with NaFe-EDTA and FeSO<sub>4</sub>+citrate in iron deficiency anemic school children in Kampot, Cambodia." *Asia Pac J Clin Nutr* 17 (2008): 250–7.
22. Reddy, P.S., Adsul, B.B., Gandewar, K., et al.  
"Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (ferrous fumarate) in female patients with anaemia." *J Indian Med Assoc* 99 (2001): 154–5.
23. Saha, L., Pandhi, P., Gopalan, S., et al.  
"Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnant women." *Med Gen Med* 9 (2007): 1.
24. Haliotis, F.A., Papanastasiou, D.A.  
"Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children." *Int J Clin Pharmacol Ther* 36 (1998): 320–5.
25. Geisser, P.  
"Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex/a review of over 25 years experience." *Arzneimittelforschung* 57 (2007): 439–52.
26. Schumann, K., Solomons, N.W., Romero-Abal, M.-E., et al.  
"Oral administration of ferrous sulfate, but not of iron polymaltose and sodium iron EDTA, results in a substantial increase of non-transferrin-bound iron in healthy men." *Food Nutr Bull* 33 (2012): 128–36.
27. Hentze, M.W., Muckenthaler, M.U., Gaby, B., Camaschella, C.  
"Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism." *Cell* 142 (2010): 24–38.
28. Vanoaica, L., Darshan, D., Richman, L., et al.  
"Intestinal ferritin H is required for an accurate control of iron absorption." *Cell* 12 (2010): 273–82.
29. Breuer, W., Cabantchik, Z.I.  
"A fluorescence-based one step assay for serum non-transferrin-bound iron." *Anal Biochem* 299 (2001): 194–202.
30. Hider, R.C.  
"Nature of non-transferrin-bound iron." *Eur J Clin Nutr* 32 (2002): 50–4.
31. Hutchinson, C., Al-Ashgar, W., Liu, D., et al.  
"Oral ferrous sulphate leads to a marked increase in pro-oxidant non-transferrin-bound iron." *Eur J Clin Invest* 34 (2004): 782–4.
32. Dresow, B., Petersen, D., Fischer, R., Nielsen, P.  
"Non-transferrin-bound iron in plasma followed administration of oral iron drugs." *Biomaterials* 21 (2008): 273–6.
33. Messner, D.J., Kowdley, K.V.  
"Neoplastic transformation of rat liver epithelial cells is enhanced by non-transferrin-bound iron." *BMC Gastroenterol* 8 (2008): 2.
34. Ozment, C.P., Turi, J.L.  
"Iron overload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity." *Biochim Biophys Acta* 1790 (2009): 694–701.
35. Porter, J.B.  
"Pathophysiology of transfusional iron overload: contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease." *Haemoglobin* 33 (2009): S37–45.
36. Hershko, C.  
"Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia." *Ann NY Acad Sci* 1202 (2010): 1–9.
37. Kartikasari, A.E.R., Georgiou, N.A., Visseren, F.L., et al.  
"Endothelial activation and induction of monocyte adhesion by non-transferrin-bound iron present in human sera." *FASEB J* 20 (2005): 353–5.
38. Gray, C., McCormick, C., Turner, G., Craig, A.  
"ICAM-1 can play a major role in mediating P. falciparum adhesion to endothelium under flow." *Mol Biochem Parasitol* 128 (2003): 187–93.
39. DeValk, B., Addicks, M.A., Gosriwatana, I., et al.  
"Non-transferrin-bound iron is present in serum of hereditary haemochromatosis heterozygotes." *Eur J Clin Invest* 30 (2000): 248–51.
40. Rao, B.S., Vijayasarathy, C.  
"Fortification of common salt with iron: effect of chemical additives on stability and bioavailability." *Am J Clin Nutr* 28 (1975): 1395–401.
41. Rios, E., Hunter, R.E., Cook, J.D., et al.  
"The absorption of iron as supplements in infant cereal and infant formulas." *Pediatrics* 55 (1975): 686–93.
42. Hoppe, M., Hulthen, L., Hallberg, L.  
"The validation of using serum iron increase to measure iron absorption in human subjects." *Br J Nutr* 92 (2004): 485–8.
43. Hoppe, M., Hulthen, L., Hallberg, L.  
"The relative bioavailability in humans of elemental iron powders for use in food fortification." *Eur J Nutr* 45 (2006): 37–44.
44. Wallenburg, H.C., van Eijk, H.G.  
"Effect of oral iron supplementation during pregnancy on maternal and fetal iron status." *J Perinat Med* 12 (1984): 7–12.
45. Chwang, L.C., Soemantri, A.G., Pollitt, E.  
"Iron supplementation and physical growth of rural Indonesian children." *Am J Clin Nutr* 47 (1988): 496–501.
46. Katz, J., Khatry, S.K., Leclercq, S.C., et al.  
"Daily supplementation with iron plus folic acid, zinc, and their combination is not associated with younger age at first walking unassisted in malnourished preschool children from a deficient population in rural Nepal." *J Nutr* 140 (2010): 1317–21. □

**ВІДМІННОСТІ В ПОКАЗНИКАХ ЦИРКУЛЮЮЧОГО ЗАЛІЗА, НЕ ЗВ'ЯЗАНОГО З ТРАНСФЕРИНОМ, ПІСЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЙОМУ СУЛЬФАТУ ЗАЛІЗА, НАТРІЮ-ЗАЛІЗА ЕДТА АБО ПОЛІМАЛЬТОЗАТУ ЗАЛІЗА В ЖІНОК ІЗ МІНІМАЛЬНИМИ ЗАПАСАМИ ЗАЛІЗА**

**K. Schümann**, дослідницький центр харчування та дієтології (ZIEL), Фрайзінг-Вайнштефан, Німеччина  
**N.W. Solomons**, центр досліджень сенсорних порушень, старіння і метаболізму (CeSSIAM), Гватемала-Сіті, Гватемала  
**M. Orozco**, центр досліджень сенсорних порушень, старіння і метаболізму (CeSSIAM), Гватемала-Сіті, Гватемала  
**M.E. Romero-Abal**, центр досліджень сенсорних порушень, старіння і метаболізму (CeSSIAM), Гватемала-Сіті, Гватемала  
**G. Weiss**, перше терапевтичне відділення клінічної імунології та інфекційних захворювань Медичного університету Інсбрука, Австрія

**Передумови.** Несприятливі взаємодії між препаратами заліза і малярією обумовили потребу в оцінці нових терапевтичних варіантів профілактики анемії в регіонах, ендемічних за малярією *falciparum*.

**Мета.** Визначення реакції циркулюючого заліза, не зв'язаного з трансферрином (NTBI) і сироваткового заліза на прийом трьох різних пероральних препаратів заліза – сульфату заліза, натрій-етилендіамінтетраацетату заліза (NaFeEDTA) та полімальтозату заліза – в жінок із мінімальними запасами заліза.

**Методи.** Зразки сироватки 10 гватемальських жінок із мінімальними запасами заліза збирали кожні 90 хвилин протягом 270 хвилин після індивідуально рандомізованого введення 100 мг заліза у вигляді однієї з трьох досліджуваних сполук або води. Концентрацію заліза в сироватці визначали кількісно за допомогою ферозину, а концентрацію циркулюючого NTBI – за допомогою флуориметричного конкурентно-зв'язуючого аналізу. Кінетичні реакції і максимальні накопичувальні зміни концентрації заліза та NTBI в сироватці порівнювалися між чотирма групами лікування. Порівняння проводилося з даними з того ж протоколу в чоловіків із адекватними рівнями заліза.

**Висновки.** Введення двох препаратів заліза пролонгованої дії, NaFeEDTA і полімальтозату заліза призвело до значного зниження циркулюючого NTBI після введення препарату. Ці дві біодоступні форми препарату заліза можуть являти собою безпечний варіант для відновлення запасів заліза в регіонах поширення малярії. Крива співвідношення заліза до NTBI більш різко зростає у чоловіків, ніж у жінок.

**Ключові слова:** анемія, малярія, пероральне введення заліза, полімальтозат заліза, NaFeEDTA, FeSO<sub>4</sub>, залізо, не зв'язане з трансферрином.

**РАЗЛИЧИЯ В ПОКАЗАТЕЛЯХ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО ЖЕЛЕЗА, НЕ СВЯЗАННОГО С ТРАНСФЕРРИНОМ, ПОСЛЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА СУЛЬФАТА ЖЕЛЕЗА, НАТРИЯ-ЖЕЛЕЗА ЭДТА ИЛИ ПОЛИМАЛЬТОЗАТА ЖЕЛЕЗА У ЖЕНЩИН С МИНИМАЛЬНЫМИ ЗАПАСАМИ ЖЕЛЕЗА**

**K. Schümann**, исследовательский центр питания и диетологии (ZIEL), Фрайзінг-Вайнштефан, Германия  
**N.W. Solomons**, центр исследований сенсорных нарушений, старения и метаболизма (CeSSIAM), Гватемала-Сити, Гватемала  
**M. Orozco**, центр исследований сенсорных нарушений, старения и метаболизма (CeSSIAM), Гватемала-Сити, Гватемала  
**M.E. Romero-Abal**, центр исследований сенсорных нарушений, старения и метаболизма (CeSSIAM), Гватемала-Сити, Гватемала  
**G. Weiss**, первое терапевтическое отделение клинической иммунологии и инфекционных заболеваний Медицинского университета Инсбрука, Австрия

**Предпосылки.** Неблагоприятные взаимодействия между препаратами железа и малярией обусловили потребность в оценке новых терапевтических вариантов профилактики анемии в регионах, эндемичных по малярии *falciparum*.

**Цель.** Определение реакции циркулирующего железа, не связанного с трансферрином (NTBI), и сывороточного железа на прием трех разных пероральных препаратов железа – сульфата железа, натрий-этилендиаминтетраацетата железа (NaFeEDTA) и полимальтозата железа – у женщин с минимальными запасами железа.

**Методы.** Образцы сыворотки 10 гватемальских женщин с минимальными запасами железа собирали каждые 90 минут в течение 270 минут после индивидуально рандомизированного введения 100 мг железа в виде одного из трех исследуемых соединений или воды. Концентрацию железа в сыворотке определяли количественно с помощью ферозина, а концентрацию циркулирующего NTBI – с помощью флуориметрического конкурентно-связывающего анализа. Кинетические реакции и максимальные накопительные изменения концентрации железа и NTBI в сыворотке сравнивались между четырьмя группами лечения. Сравнение проводилось с данными из того же протокола у мужчин с адекватными уровнями железа.

**Выводы.** Введение двух препаратов железа пролонгированного действия, NaFeEDTA и полимальтозата железа привело к значительному снижению циркулирующего NTBI после введения препарата. Эти две биодоступные формы препарата железа могут представлять собой безопасный вариант для восстановления запасов железа в регионах распространения малярии. Кривая соотношения железа к NTBI более резко возрастает у мужчин, чем у женщин.

**Ключевые слова:** анемия, малярия, пероральное введение железа, полимальтозат железа, NaFeEDTA, FeSO<sub>4</sub>, железо, не связанное с трансферрином.

**DIFFERENCES IN CIRCULATING NON-TRANSFERRIN-BOUND IRON AFTER ORAL ADMINISTRATION OF FERROUS SULFATE, SODIUM IRON EDTA, OR IRON POLYMALTOSE IN WOMEN WITH MARGINAL IRON STORES**

**K. Schümann**, Research Center for Nutrition and Food Science (ZIEL), Freising-Weihenstephan, Germany  
**N.W. Solomons**, Center for Studies of Sensory Impairment, Aging and Metabolism (CeSSIAM), Guatemala City, Guatemala  
**M. Orozco**, Center for Studies of Sensory Impairment, Aging and Metabolism (CeSSIAM), Guatemala City, Guatemala  
**M.E. Romero-Abal**, Center for Studies of Sensory Impairment, Aging and Metabolism (CeSSIAM), Guatemala City, Guatemala  
**G. Weiss**, Department of Internal Medicine I, Clinical Immunology and Infectious Diseases, Medical University of Innsbruck, Austria

**Background.** The adverse interactions between iron supplements and malaria have driven the assessment of new therapeutic options for anemia prophylaxis in areas holoendemic for *falciparum* malaria.

**Objective.** To determine the responses of circulating non-transferrin-bound iron (NTBI) and plasma iron to three different oral iron compounds – ferrous sulfate, sodium iron ethylenediaminetetraacetate (NaFeEDTA), and iron polymaltose (IPM) – in women with marginal iron stores.

**Methods.** Serum samples from 10 Guatemalan women with marginal iron stores were collected every 90 minutes over a period of 270 minutes, after the individually randomized administration of 100 mg of iron from each of the three studied iron compounds or water alone. Serum iron concentration was quantified by the ferrozine method, and circulating NTBI concentration was determined with a fluorometric competitive binding assay. Kinetic responses and maximal cumulative changes in serum concentrations of iron and NTBI were compared between the four treatments. Comparison was made with data from the same protocol in iron-adequate men.

**Conclusions.** The administration of the two “slow-release” iron compounds, NaFeEDTA and IPM, resulted in a highly significant suppression of the appearance of NTBI in the circulation in the postsupplement period. These two bioavailable forms of iron supplement could represent a safe option for supplementation in malarial areas. The slope of the iron – NTBI relationship is steeper in men than in women.

**Keywords:** anemia, malaria, oral iron supplementation, iron polymaltose, NaFeEDTA, FeSO<sub>4</sub>, non-transferrin-bound iron.