

Jern – bør forsyningen i den danske befolkning forbedres?

Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri
Fødevaredirektoratet

Jern – bør forsyningen i den danske befolkning forbedres?

FødevarerRapport 2002:18

1. udgave, 1. oplag, juli 2002

Copyright: Fødevaredirektoratet

Oplag: 500 eksemplarer

Tryk: Schultz

Pris: Kr. 85,- inkl. moms

ISBN: 87-91189-52-7

ISSN: 1399-0829

Id-nummer: 02018

Prissatte publikationer kan købes i boghandelen eller hos:

Danmark.dk

Tlf. 1881 (Danmark)

Tel.: +45 35 45 00 00 (International calls)

E-mail - Sp@itst.dk

www.netboghandel.dk

Fødevaredirektoratet

Mørkhøj Bygade 19, DK-2860 Søborg

Tlf. + 45 33 95 60 00, fax + 45 33 95 60 01

Hjemmeside: www.foedevaredirektoratet.dk

Fødevaredirektoratet er en del af Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri. Direktoratet står for administration, forskning og kontrol på veterinær- og fødevarerområdet. Herunder varetages opgaver vedrørende dyreværn for Justitsministeriet.

Regeldannelse, koordination, forskning og udvikling foregår i Fødevaredirektoratet i Mørkhøj. Kontrollen med fødevarer fra jord til bord og tilsyn med veterinære forhold varetages af de 11 fødevareregioner, som er oprettet pr. 1. januar 2000.

Direktoratet består af ca. 550 årsværk, som er placeret i Mørkhøj og ca. 1.600 årsværk, som er fordelt på de 11 regioner

Indholdsfortegnelse

Forord	5
Kommissorium.....	5
Deltagere i arbejdsgruppen.....	6
Indledning	7
Jernmetabolisme og -biotilgængelighed	10
Metabolisme.....	10
Biotilgængelighed	11
Negative interaktioner mellem jern og andre mikronæringsstoffer og tungmetaller.....	15
Jernanbefalinger og -indtag	17
Anbefalinger.....	17
Indtag	19
Jernstatus	23
Vurdering af jernstatus.....	23
Vurdering af jernmangel og jernoverskud hos raske mennesker	25
Jernstatus i Danmark	26
Ændringer i danskernes jernstatus 1984-1994	33
Symptomer og komplikationer ved jernmangel.....	33
Sundhedsmæssige konsekvenser ved højt jernindtag	36
Forekomst af høj jernstatus	36
Hæmokromatose.....	37
Andre risici ved højt jernindtag.....	39
Er der behov for øget jernindtag i den danske befolkning?	42
Hvordan kan jerntilførslen i relevante grupper øges?	42
Behov for viden	45
Konklusion og anbefalinger	46
Summary	49
Referencer	51

Forord

Blandt Fødevaredirektoratets opgaver er at vurdere om behovet for næringsstoffer bliver dækket i den danske befolkning, samt at foreslå eventuelle tiltag for at forebygge næringsstofmangel, hvis det skønnes nødvendigt.

Jernindtaget i den danske befolkning er, vurderet ud fra kostundersøgelser, generelt lavere end det anbefalede hos piger og kvinder, samt hos små drenge. I Danmark var der tidligere lovpligtig tilsætning af jern til mel. Denne tilsætning blev imidlertid ophævet i 1987, bl.a. fordi man mente, at det tilsatte jern kun i meget ringe grad blev udnyttet af kroppen. Siden da har tilsætningen været frivillig, men i praksis beriges mel ikke længere i Danmark. Undersøgelser har vist, at visse grupper i befolkningen har små eller udtømte jerndepoter og øget risiko for blodmangel (anæmi) som følge af jernmangel.

På baggrund heraf ønskede Fødevaredirektoratet en grundig vurdering af behovet for et øget jernindtag i hele befolkningen eller dele heraf. Der blev derfor i efteråret 2000 nedsat en arbejdsgruppe, hvis opgave var at gennemgå den tilgængelige viden og anbefale eventuelle tiltag. Arbejdsgruppen blev sammensat af personer med specialviden indenfor denne problemstilling. Fødevaredirektoratet, Afdelingen for Ernæring, havde sekretariatsfunktion og formandskab. Arbejdsgruppen har holdt i alt 6 møder.

Arbejdet har resulteret i nærværende rapport. Rapporten gennemgår den relevante baggrundslitteratur om jerns omsætning i kroppen og danskernes jernstatus. Forskellige måder at løse problemet med jernmangel på i dele af befolkningen diskuteres, og der gives en anbefaling til, hvordan problemet kan afhjælpes.

Kommissorium

Arbejdsgruppen skulle tage stilling til følgende spørgsmål:

1. Er der behov for en generel øgning af befolkningens jernindtag? Er der behov for en øgning af jernindtaget i grupper af befolkningen?
2. Hvis et af svarene under 1) er bekræftende, hvordan kan jernindtaget da mest hensigtsmæssigt øges? Hvad er fordele og ulemper ved de forskellige metoder (fx kostrådgivning, berigelse, kosttilskud), og hvilket niveau skal indtaget i givet fald øges til?
3. Er der risiko ved at øge jernindtaget i befolkningen generelt eller hos afgrænsede grupper?
4. Hvordan følges mest hensigtsmæssigt op på de foreslåede initiativer?

Deltagere i arbejdsgruppen

Afdelingsforstander, læge Lars Ovesen, Afdelingen for Ernæring, Fødevaredirektoratet (formand).

Professor, dr. med. Arne Astrup, Forskningsinstitut for Human Ernæring, Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole (udpeget af Sundhedsstyrelsen).

Lektor, cand.brom. Marianne Hansen, Forskningsinstitut for Human Ernæring, Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole.

Civilingeniør Bente Koch, FA03, Fødevaredirektoratet.

Lic.agro. Heddie Mejborn, Afdelingen for Ernæring, Fødevaredirektoratet.

Professor, dr. med. Kim Fleischer Michaelsen, Forskningsinstitut for Human Ernæring, Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole.

Overlæge Nils Milman, Rigshospitalet.

Afdelingslæge Tove Petersen, Sundhedsstyrelsen.

Cand.scient. Lone Banke Rasmussen, Afdelingen for Ernæring, Fødevaredirektoratet.

Indledning

Jern har været kendt som et nyttigt metal langt tilbage i tiden og har fundet udbredt anvendelse i mange redskaber. Jern har også tidligt haft medicinsk anvendelse. Således beskriver en gammel papyrus, at rust kunne bruges mod skaldethed. I det antikke Grækenland blev en opløsning af jern i vin anset for virksomt mod impotens. Det var dog først i det syttende århundrede, at en relevant klinisk anvendelse af jern – til behandling af bleghed – blev opdaget. Et videnskabeligt bevis for jerns effekt ved bleghed blev dog først etableret i 1932.

Jernmangel er globalt set den hyppigste ernæringsmæssige mangeltilstand, både i de vestlige lande og i udviklingslandene. Samtidig er forekomst af jernoverskud i de vestlige lande et problem i visse dele af befolkningen.

Jernindtaget i den danske befolkning er, vurderet ud fra kostundersøgelser, generelt lavere end det anbefalede hos piger og kvinder samt hos små drenge. Undersøgelser har desuden vist, at grupper i befolkningen har små eller udtømte jerndepoter og øget risiko for blodmangel (anæmi) som følge af jernmangel. Jernmangel kan både skyldes lavt indtag og lav biotilgængelighed og øget tab i form af blodtab.

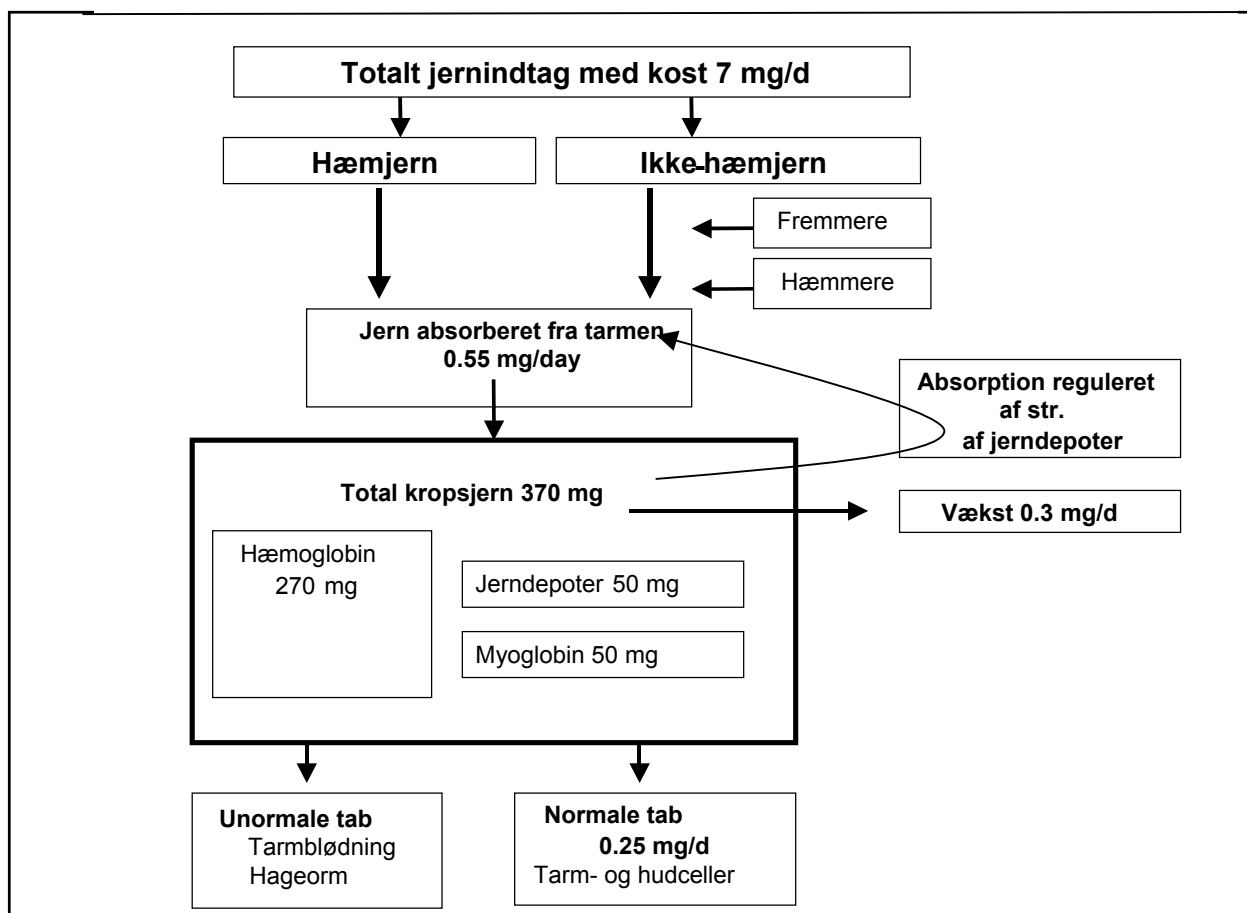
I vores omgivelser og i vores kost findes jern langt overvejende i den oxiderede, trivalente ferriform (Fe^{3+}).

Det samlede indhold af jern i den menneskelige organisme er omkring 30-40 mg/kg, hvoraf ca. en tredjedel er til stede som depotjern i form af *ferritin* og *hæmosiderin* og ca. to tredjedele som funktionelt jern i hæmproteiner, især *hæmoglobin*, som er ansvarlig for transport af ilt i blodbanen fra lungerne og ud i vævet, og *myoglobin*, som sørger for deponering af ilt i muskelvævet. Jern indgår desuden i en lang række enzymer, fx i cytochromer og andre enzymer involveret i energistofskiftet. Jern fungerer også i neurotransmittersystemer, fx i dopamin- og serotoninssystemet. Det indgår i cytochrom P_{450} , som medvirker i afgiftningsprocesser i leveren samt i syntese af steroidhormoner og galdesyre. Endelig er jern nødvendigt for aktiviteten af katalase, som beskytter mod oxidative skader på cellerne.

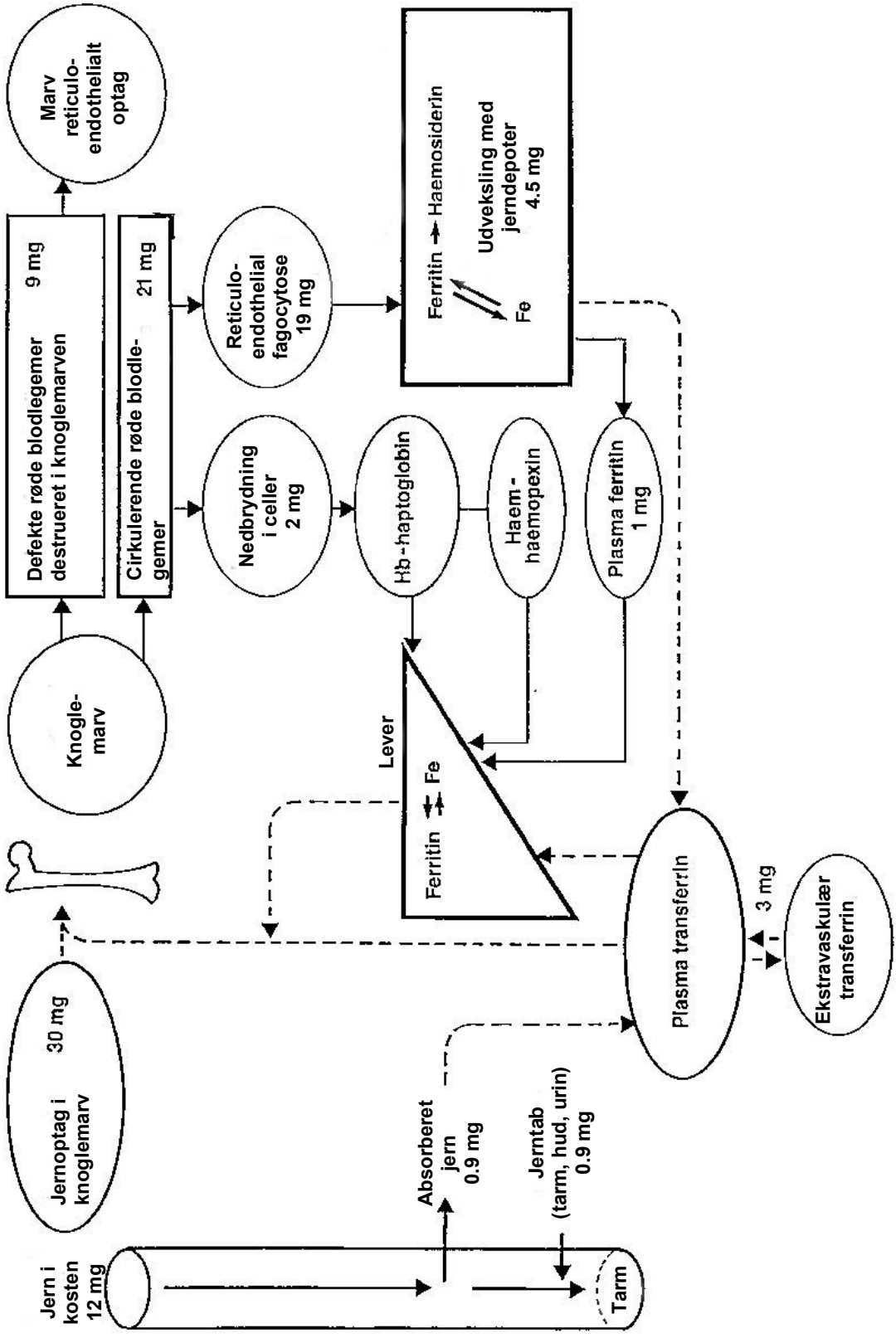
Da frit jern i kroppen er meget reaktivt og dermed giftigt for cellerne, findes det hovedsageligt bundet til proteiner. Kroppen deponerer således overskydende jern i ferritin, et depotprotein, som findes i alle celler, men i specielt stor mængde i lever, milt og knoglemarv. Det noget mindre protein, transferrin, sørger for transport af jern rundt i kroppen, og afgiver efter binding til de såkaldte transferrinreceptorer på cellens overflade jernet til cellen.

Kroppen har ingen betydelige veje at udskille jern på udover ved blodtab, som naturligt kun sker hos kvinder via menstruationen og i tilslutning til fødsler. Der sker ligeledes en meget effektiv udnyttelse af jern i kroppen, idet ca. 95% af jernet fra nedbrudte røde blodceller genbruges. Jernbalancen opretholdes derfor primært ved en regulering af optagelsen og ikke ved udskillelsen.

Jernomsætningen hos børn er vist i figur 1 og hos voksne i figur 2. Kroppens jernreserver eller jerndepoter findes i lever, milt og knoglemarv. Jerndepoterne tilhører det ”mobiliserbare jern”, dvs. jern som kroppen kan bruge i hæmoglobin, myoglobin og jernholdige enzymer.



Figur 1. Jernstofskiftet hos børn (med tilladelse fra Michaelsen *et al.* 2000)



Figur 2. Jernstofsøkonomi hos voksne

Jernmetabolisme og -biotilgængelighed

Sammendrag

Normalt vil kun en mindre del af kostens indhold af jern blive absorberet. Således absorberer personer med god jernstatus kun 1-10% af den indtagne jernmængde. En række faktorer er bestemmende for, hvor meget jern der optages, fx personens jernstatus og fysiologiske behov, jernets kemiske form og kostens jernindhold, samt kostens øvrige sammensætning. På grund af mekanismerne for regulering af absorptionen af jern, kan kostens *naturlige* jernindhold ikke føre til at kroppen overbelastes med jern, med mindre der er tale om en arvelige defekt i reguleringen af jernomsætningen, fx hæmokromatose. Ved indtag af høje jern doser i form af tilskudsjern tyder det imidlertid på, at jernoptagelsen sker ved passiv diffusion, hvilket kan føre til jernoverskud.

Metabolisme

Kun en meget lille del af kostens jernindhold optages, ofte under 10% og i mange tilfælde ned til 1% af den indtagne mængde. Bestemmende for hvor meget, der optages, er 1) jernstatus og fysiologisk behov hos den pågældende person, 2) den kemiske form af jernet, der findes som *hæmjern* (fra kød og kødprodukter) og *ikke-hæmjern* (fra alle levnedsmidler), 3) jernindholdet i kosten, 4) kostens sammensætning og endelig 5) om jernet kommer fra kost eller tilskud.

Hos personer med god jernstatus absorberes således kun 1-10% af den indtagne mængde, mens en dårlig status bevirker en jernabsorption i størrelsesordenen 10-20%. Øgede fysiologiske behov fx under vækst, dvs. hos børn, teenagere og gravide, samt efter større blodtab, fører ligeledes til øget jernabsorption. Afhængigt af behovet er kroppen således i en vis grad i stand til at regulere optagelsen af jern.

Mekanismer for regulering af jernoptagelse

Jernoptagelsen, både af hæmjern og ikke-hæmjern, foregår i tyndtarmen. Det er først inden for de senere år, man er begyndt at få kendskab til mekanismerne bag denne meget komplicerede proces. Jernoptagelsen involverer en række transportproteiner og desuden proteiner, som griber ind i cellens regulering af jernstofskiftet på messenger-RNA (m-RNA) niveau. Mutationer i de gener, der styrer dannelsen af transportproteinerne, kan føre til ændringer i jernoptagelsen. Man har afdækket en række mutationer, som alle fører til en øget jernoptagelse og dermed jernoverskud. Den vigtigste mutation blev fundet i 1996 (Feder *et al.* 1996). Det er en mutation i HFE-genet, som medfører øget jernoptagelse og udvikling af sygdommen *hæmokromatose*. Hæmjern og ikke-hæmjern optages ved forskellige mekanismer. Ikke-hæmjern transporteres ind i tarmepitelcellen i den divalente ferroform ved hjælp af et specielt transportprotein (DMT1), der også kan transportere andre divalente metalioner. Optagelse af hæmjern foregår ved en anden delvis uafklaret mekanisme, hvor det intakte hæmjernmolekyle op-

tages i tarmepitelcellen. Inde i cellen frigøres jern fra hæmgruppen ved hjælp af enzymet hæmoxygenase.

En yderligere formodet reguleringsmekanisme er, at en større eller mindre mængde jern opkobles i tarmcellen i oplagringsproteinet ferritin, hvilket herefter kontrollerer graden af videreførelse af jernet over tarmen til blodbanen. Ved lave behov vil overskydende jern således bindes i ferritin og herefter udskilles i slutningen af tarmcellens 2-3 dages levetid (Bothwell *et al.* 1979). Ved høje jernindtag fra kosten – herunder berigelsesjern – nedreguleres absorptionen på tilsvarende vis. Omvendt er transporten af jern ind i kroppen mere effektiv ved stort jernbehov og lavt -indtag.

På grund af mekanismerne for regulering af absorption, kan kostens naturlige jernindhold ikke føre til at kroppen overbelastes med jern med mindre der er tale om en abnorm høj absorption af jern som ved hæmokromatose. Ved indtag af højere doser af ikke-hæmjern i form af tilskudsjern nedregulerer de normale mekanismer derimod ikke jernabsorptionen særligt effektivt – formodentlig på grund af en passiv optagelse af jern ind i tarmcellerne.

Jernabsorptionen i kroppen afhænger desuden meget af, hvor opløseligt jern i det pågældende levnedsmiddel eller jernsalt er, når det befinder sig i tarmen. I mavesækken medfører det lave pH en fraspaltning af jern og i en vis udstrækning dannelse af letopløselige komplekser med lavmolekylære forbindelser enten stammende fra kosten eller endogent fra kroppen. Absorptionen sker primært i den forreste del af tyndtarmen pga. det relativt lave pH. Med det stigende pH længere nede i tarmen sker en øget udfældning af jern, hvilket medfører en lavere biotilgængelighed i de nedre tarmafsnit. Dette er også årsagen til, at personer med forhøjet pH i mavesækken, som hyppigt ses hos ældre og hos personer på syreneutraliserende medicin, har øget risiko for dårlig jernstatus (Bothwell *et al.* 1979).

Biotilgængelighed

Biotilgængeligheden eller ”absorptionsgraden” er defineret som den andel af den indtagne mængde jern, der kan optages og udnyttes til normale metaboliske funktioner. Mange levnedsmidler, som er potentielt gode jernkilder, har lav biotilgængelighed af det indeholdte jern, og der er generel enighed om, at den globale jernmangel i højere grad skyldes indtag af en kost med lav biotilgængelighed af jern end et lavt indhold af jern i kosten. Biotilgængeligheden af jern påvirkes af en række stoffer i kosten. Desuden har den kemiske form af jernet stor betydning.

Biotilgængelighed af jern i kosten

Hæmjern findes i kød, fisk, fjerkræ og skaldyr i varierende mængder. Således findes ca. 30-70% af jernindholdet i magert kød som hæmjern (MacPhail *et al.* 1985), mens den resterende del findes som ikke-hæmjern. Jern i vegetabiliske produkter samt i mælk og æg findes som ikke-hæmjern. I en vestlig kost med kød i moderate mængder udgør ikke-hæmjern 85-90% af jernindholdet (Hallberg 1981). Absorptionen af hæmjern, som er relativt upåvirkelig af kroppens jernstatus og kostens sammensætning, er 20-25% (Hallberg *et al.* 1979, Gleerup *et al.* 1995), mens absorptionen af ikke-hæmjern er omkring 1-10% og meget påvirkelig af kostfaktorer. Virkemekanismen for effekten af kostfaktorer er hovedsageligt påvirkning af opløselig-

heden af ikke-hæmjern. Årsagen til kostens ringe indflydelse på absorptionen af hæmjern er formodentlig indkapslingen af jern i hæm-molekylet.

Fytinsyre er den kostkomponent, der har størst negativ virkning på absorptionen af ikke-hæmjern. Grove kornprodukter samt bælgeplanter er særligt rige på fytinsyre. I grove kornprodukter er fytinsyre associeret til fiberfraktionen, hvor mineralconcentrationen også er højest. Afskalning og raffinering nedbringer således fytinsyreindholdet markant, men vil samtidig bevirke en kraftig reduktion i mineralindholdet. Jern kompleksbindes med fytinsyren i tarmen og gøres mere eller mindre utilgængelig for absorption. Fytinsyre kan spaltes i varierende grader, og de lavere nedbrydningsprodukter har ikke så markant hæmmende virkning. I forarbejdede levnedsmidler kan denne spaltning i en vis udstrækning fremmes gennem optimering af forholdene for plantens egen fytaseaktivitet. Fytinsyreindholdet i grove brødtyper kan således reduceres ved surdejsfermentering, varme-/trykbehandling og iblødsætning af korn og kerner (Nävert *et al.* 1985, Bergman *et al.* 1999). I ris kan fytinsyreindholdet nedbringes ved par-boiling, og i grøntsager kan fytinsyrens effekt reduceres ved fermentering (Rossander *et al.* 1992). Tilsætning af mikrobielt fremstillet fytase kan ligeledes nedbringe fytinsyreindholdet (Türk & Sandberg 1992). Dette praktiseres dog ikke industrielt.

Indtag af te og kaffe sammen med et måltid nedsætter jernabsorptionen med op mod 60-75% (Disler *et al.* 1975, Hallberg & Rossander 1982, Hurrell *et al.* 1999), mens kakao har en lidt mindre udtalt virkning. Tilstedeværelsen af diverse *polyfenoler* er ansvarlig for denne virkning, og af andre polyfenolrige levnedsmidler kan nævnes rødvin, chokolade og valnødder (Hallberg & Hulthén 2000). En række enkeltmåltidsstudier har vist en negativ virkning af kalcium på optagelsen af både hæm- og ikke-hæmjern. De fleste langtidsstudier har dog ikke kunnet vise en tilsvarende negativ virkning af kalcium på jernstatus (se s.14).

C-vitamin har en fremmende virkning på jernabsorptionen. Særligt øger C-vitamin jernabsorptionen fra en kost med højt indhold af fytinsyre og/eller polyfenoler (Disler *et al.* 1975, Hallberg *et al.* 1989). Studier har vist, at tilsætning af 50 mg C-vitamin mere end fordobler jernabsorptionen fra fytinsyreholdige levnedsmidler (Hallberg *et al.* 1986). Der er en stigende effekt ved indtag mellem 25 og 1000 mg C-vitamin, og virkningen er den samme uanset om kilden er frugt og grønt eller syntetisk fremstillet C-vitamin (Cook & Monsen 1977). Ligeledes øger kød, fisk og fjerkræ absorptionen af ikke-hæmjern, hvilket tilskrives en ikke nærmere defineret virkning af muskelproteinerne. Disse muskelproteiner fremmer også absorptionen af hæmjern. Enkeltmåltidsforsøg viser 2-3 gange øget jernabsorption ved tilsætning af kød afhængigt af måltidets sammensætning, forsøgspersonernes jernstatus og mængden af kød (Layrisse *et al.* 1968, Björn-Rasmussen & Hallberg 1979, Hurrell *et al.* 1988). Et dosis-responsforsøg har vist, at jernoptagelsen øges signifikant fra et måltid ved kødindtag over 50 g (Bæch *et al.* 2002).

Det er netto-effekten af ovenstående kostfaktorer, som er afgørende for biotilgængeligheden af jern fra en samlet kost, idet al ikke-hæmjern indgår i en "fælles pulje" i mavesækken, som bliver påvirket af alle tilstedeværende kostfaktorer med fremmende og hæmmende effekt på absorptionen (Cook *et al.* 1972). Ved hjælp af en gunstigt sammensat kost kan jerntilførslen øges betydeligt. Cook *et al.* (1991) udviklede en metode til at mærke den samlede kost over en periode på 14 dage. Den gennemsnitlige jernabsorption fra den mest fremmende kost (som

indeholdt meget kød og C-vitaminholdige frugter og grøntsager og meget lidt fytinsyre, kostfiber og kaffe/te) var 2,5 gange højere (8% vs. 3,2%), sammenlignet med en meget hæmmende kost (højt indhold af kostfiber og te/kaffe og lavt indhold af frugt, grøntsager og kød). Ved forsøg hvor tilsvarende enkeltmåltider blev givet under standardiserede betingelser fandtes, at forskellen i jernoptagelsen var 6 gange højere i det fremmende sammenlignet med det hæmmede måltid. En række algoritmer til estimering af jernabsorption er blevet udviklet. Denne viden skal herefter overføres til langtidsstudier af effekten på jernstatus (Monsen *et al.* 1978, Hallberg & Hulthén 2000, Reddy *et al.* 2000). Modelberegninger og eksperimentelle studier har vist, at en kostsammensætning, som er karakteriseret ved en høj biotilgængelighed af jern, og derfor bl.a. indeholder kød eller fisk hver dag, formentlig kan dække jernbehovet hos næsten alle kvinder (Hulthén *et al.* 1995).

Biotilgængeligheden af jern fra tilskudspræparater

Der findes en række jernpræparater på markedet, men ofte eksisterer der kun sparsom eller ingen dokumentation for de enkelte præparaters særlige egenskaber. Det bedst dokumenterede er, at jo højere dosis, der anvendes, desto mere jern absorberes (Bothwell & Finch 1962).

Til korrektion af blodmangel er det nødvendigt at anvende højdosispræparater, dels på grund af den meget store mængde jern, der kræves til at opbygge hæmoglobin, dels fordi de høje doser ser ud til at optages passivt udenom de regulerende mekanismer i tarmcellen. En række studier tyder på, at indtag af disse præparater 1-2 gange/uge er ligeså effektivt som et dagligt indtag (Berger *et al.* 1997, Kianfar *et al.* 2000, Mualimatun *et al.* 2001).

Varianter af højdosispræparater er de såkaldte ”delayed-release”-duretter, hvor jern frigives i flere stadier, først som en primær dosis efterfulgt af en langsommere frigivelse over et tidsrum på 6 timer. Jern fra disse tabletter absorberes godt og har en lav grad af bivirkninger (Rybo & Sölvell 1971, Magnusson *et al.* 1975). Den særlige coating af tabletterne forhindrer en høj lokal koncentration af frie jernsalte, og det nedsætter graden af bivirkninger. Derimod er der delte meninger om effekten af ”slow-release”-tabletter, hvor jern frigives over et længere tidsforløb, idet det høje pH i den nederste del af tarmen bevirker en udfældning og dermed ringere absorption. De eksisterende data er ikke tilstrækkelige til, at der kan konkluderes noget om absorption og bivirkninger fra disse tabletter.

Bivirkninger som forstoppelse, kvalme og diarré er lavere ved brug af lavdosispræparater. Lavere doser nedsætter også risikoen for interaktion med andre mikronæringsstoffer, og dannelse af frie radikaler lokalt i tarmen mindskes (Lund *et al.* 1999). Lavdosispræparater kan forbedre jernstatus hos personer uden anæmi (Borch-Johnsen *et al.* 1990, Fogelholm *et al.* 1994, Hansen *et al.* upubliceret). Således viste Borch-Johnsen *et al.* (1990), at ca. 20 mg jern/dag kunne øge jerndepoterne hos 4 ud af 5 ikke-anæmiske kvinder med jernmangel. Hos 20% var denne dosis dog utilstrækkelig til at øge jerndepoterne og hos nogle endda for lav til at opretholde jernbalance. Det er derfor, som i alle tilfælde hvor der tages jerntilskud, vigtigt at følge op med måling af jernstatus efter indtag af jerntilskud.

De fleste jernpræparater består af ikke-hæmjern. Også kombinationspræparater, hvor en mindre del af jernindholdet forekommer som hæmjern fås i handelen. Fra disse udnyttes både optagelsesmekanismen for hæm- og for ikke-hæmjern (Ekman & Reizenstein 1993), hvilket

kunne formodes at være en fordel. På grund af den store fylde af hæmgruppen er det dog kun muligt at tilsætte en lille mængde hæmjern til kombinationspræparaterne, og af samme årsag kan man heller ikke fremstille rene hæmjernpræparater med et tilstrækkeligt højt jernindhold. Ydermere er jernoptagelsen fra større doser hæmjern begrænset ved kapaciteten af hæmoxygenase i tarmcellen (Hallberg & Sölvell 1967). Kombinationspræparaterne hævdes at have færre bivirkninger end andre jernpræparater, hvilket formodentlig skal tilskrives den lave jern dosis snarere end tilsætningen af hæmjern. I forhold til uorganisk jern er kombinationspræparaterne desuden dyrere at fremstille. Der mangler således dokumentation for at tilstedeværelsen af den lille mængde hæmjern i kombinationspræparaterne gør disse produkter at foretrække (Hallberg 1980, 1995).

Fra den relativt sparsomme dokumentation i litteraturen ser det ud til, at absorption og bivirkninger stort set er de samme for ikke-hæmjernsalte i den divalente ferroform, Fe^{2+} , givet i samme doser (Brise & Hallberg 1962a, Hallberg *et al.* 1966c). En undtagelse er ferrosuccinat, der absorberes bedre, og visse andre jernforbindelser (som dog ikke benyttes i jernpræparater), der absorberes dårligere (Brise & Hallberg 1962b, Hallberg & Sölvell 1966). Aminokeleerede jernpræparater markedsføres som værende andre jernpræparater langt overlegne. Dette er muligvis tilfældet for ferrobisglycinkelat (Pineda & Ashmead 2001), mens det for flere produkter på det danske marked ikke har været muligt at skaffe dokumentation. Effekten afhænger formodentlig af keleringsformen, og et foreløbigt upubliceret studium med et aminokeleeret jernpræparat fra det danske marked viser en tilsvarende eller dårligere effekt på jernstatus end ikke-hæmjern og kombinationspræparater (Hansen *et al.* upubliceret).

Absorptionen af jern øges ved tilstedeværelsen af C-vitamin, når dosen er høj nok i forhold til jernindholdet. Et dosis-responsforsøg har vist, at absorptionen fra 30 mg jern øges ved C-vitamindoser på 200 mg eller derover (Brise & Hallberg 1962c). Ved tilsætning af C-vitamin øges dog også graden af mavesmerter som bivirkning (Hallberg *et al.* 1966b). Det er derfor vigtigt, at producenterne opvejer fordele og ulemper ved tilsætning af C-vitamin til jernpræparater.

Biotilgængelighed af berigelsesjern

Årelang jernberigelse af primært mel i en række lande har ikke haft den tilsigtede virkning i form af en klar reduktion i forekomsten af jernmangel. Undtaget er jernberigelse af modermælkserstatning, som over de seneste 30 år har ført til en forbedring af jernstatus hos børn. Dette skyldes formodentligt, at der bruges ferrosulfat, der absorberes bedre end de jernformer, der anvendes til berigelse af andre levnedsmidler, samt at den anvendte jern dosis er høj. Fytinsyreindholdet i mel samt i høj grad de anvendte kemiske former for jern (jern-”spåner” og visse jernfosfater) fører til en lav biotilgængelighed. Disse former for jern er attraktive set fra en levnedsmiddelt teknologisk vinkel, idet de har en lav vandopløselighed og dermed ringe risiko for at påvirke produktets holdbarhed, smag og farve (Hurrell 1997). Ulempen ved den lave opløselighed er dog en tilsvarende lav biotilgængelighed.

Tilsætning af salte med højere biotilgængelighed giver større risiko for negative sensoriske og holdbarhedsmæssige virkninger. Jernsalte med lav vandopløselighed, men som samtidigt er opløselige i fortyndet syre (som mavesyren) er – også ud fra en ernæringsmæssig vinkel – bedre at bruge ved en berigelse, hvis de vel at mærke anvendes i levnedsmidler med kort

holdbarhed (Hurrell 1997). Studier tyder ligeledes på, at jern bundet til EDTA (Ethylen Diamino Tetra-Acetat) samt jern i form af hæmoglobin kan bruges til jernberigelse, idet disse forbindelser kun i ringe grad påvirkes af tilstedeværelsen af fytinsyre, polyfenoler *etc.* som kompleksbinder jern (Walter *et al.* 1993, Bothwell 1999, Hurrell 1999, Hurrell *et al.* 2000). Ulempen ved anvendelse af hæmoglobin som berigelseskilde er, at produktet mørkfarves, samt at der kræves animalsk blod til udvindingen. Derudover nedreguleres optagelsen af hæmjern ikke nævneværdigt med stigende jerndepoter, som det er tilfældet for ikke-hæmjernforbindelserne (Monsen *et al.* 1978), hvilket ville kræve en målrettet berigelse til risikogrupper. Begrænsningen i brugen af EDTA har til dels været fastsættelse af øvre grænser for dagligt indtag samt en relativ høj pris for denne jernforbindelse.

Forsøg med tilsætning af andre jernforbindelser end fosfater og jernspåner til krydderier, sukker og kager i udviklingslande har vist en gavnlig virkning på jernstatus (Garby & Aarekul 1974, Ballot *et al.* 1989, Walter *et al.* 1993, Viteri *et al.* 1995). Valget af levnedsmiddel er ligeledes vigtigt. Fx vil produkter med højt fytinsyreindhold, som grove kornprodukter, bevirke en ringere biotilgængelighed af det tilsatte jern.

Negative interaktioner mellem jern og andre mikronæringsstoffer og tungmetaller

Negative interaktioner mellem mineraler og vitaminer forekommer primært, når der er tale om større doser, dvs. ved berigelse eller tilskud. En anden grad af interaktion er konkurrencen mellem optagelse af jern og toksiske metaller, hvor lav jernstatus kan føre til ophobning af visse tungmetaller.

Zink

Jern i høje doser kan hæmme optagelsen af zink. Således har >55 mg jern/dag vist en negativ virkning på zinkabsorption og zinkstatus (Sandström *et al.* 1985, Hambidge *et al.* 1987, O'Brien *et al.* 1999). Tilsvarende har tilskud på kun 18 mg jern/dag til gravide teenagere vist faldende koncentration af zink i serum (Dawson *et al.* 1989). Jern synes ikke at have samme negative virkning på zinkabsorptionen, når det bliver givet sammen med et måltid (5 og 56 mg jern testet) (Sandström *et al.* 1985, Davidsson *et al.* 1995, Sandström 2001). Overordnet tyder det på, at store doser af jern fra tilskud kan hæmme zinkoptagelsen, hvis de tages udenfor et måltid, men ikke hvis de tages til et måltid. Befolkningsgrupper i risiko for lav zinkstatus (børn, gravide, ældre og syge) vil være mere udsatte ved en eventuel negativ virkning af jern på zinkoptagelsen.

Kalcium

Selvom en lang række enkeltmåltids- og korttidsfuldkostforsøg har vist en udpræget negativ virkning af kalcium på jernabsorptionen, har man ikke i langtidsstudier været i stand til at bekræfte tilsvarende negativ virkning af kalcium på jernstatus (Lönnerdal 1999). Problemstillingen er relevant, idet de grupper i befolkningen, som har risiko for jernmangel, dvs. børn, teenagere og yngre kvinder, også har et stort behov for kalcium.

Man har fundet, at calciumdoser fra ca. 40 til 600 mg reducerer ikke-hæmjernabsorptionen med 50-70% (Monsen & Cook 1976, Dawson-Hughes *et al.* 1986, Hallberg *et al.* 1991). Både calcium fra mælkeprodukter og kalciumsalte viser denne effekt (Hallberg *et al.* 1991). Fuld-koststudier af få ugers varighed har vist en 30-50% reduktion i jernabsorption fra en kost med 937 mg calcium/dag, primært fra mejeriprodukter (Gleerup *et al.* 1995). Forsøg har også vist en reduceret absorption af hæmjern med ca. 50% ved calciumtilsætning (Hallberg *et al.* 1991). Langtidsstudier med dagligt calciumtilskud på 1000 mg gennem 4 år til teenage-piger gav ikke reduceret jernstatus sammenlignet med en kontrolgruppe (Ilich-Ernst *et al.* 1998). Andre langtidsstudier har vist tilsvarende resultater (Sokoll & Dawson-Hughes 1992, Minihaane & Fairweather-Tait 1998, Mølgaard & Michaelsen 1998). Det kan dog ikke udelukkes, at der er en negativ effekt af calcium fra en kost med lav jerntilførsel (Lynch 2000), men på det nuværende grundlag synes det dog ikke relevant at rådgive om calciumindtag i relation til jernstatus.

Tungmetaller

Lav jernstatus kan føre til ophobning af toksiske metaller, bl.a. bly (Yip *et al.* 1981, Mahaffey & Annet 1986, Wright *et al.* 2000), og det er særligt kritisk hos børn pga. deres langt større følsomhed for bly end voksne. Ligeledes er der større tendens til ophobning af cadmium ved lav jernstatus (Flanagan *et al.* 1978, Bunker *et al.* 1984, Wing *et al.* 1992). Det er vist, at jernmangel under graviditeten fører til øget cadmiumabsorption (Akesson *et al.* 2002). Man har ligeledes fundet et signifikant højere cadmiumindhold i placenta hos ikke-rygende kvinder med lav jernstatus og højt indtag af kostfiber (Moberg-Wing *et al.* 1992). Da en stor del af cadmiumbelastningen kommer fra cigaretrykning, må lav jernstatus hos rygere anses for at være en særlig risiko.

Jernanbefalinger og -indtag

Sammendrag

For at få dækket det daglige behov for absorberet jern bør indtaget med kosten ligge på 10-18 mg/dag, og mange gravide skal tillige have et jerntilskud på 50-70 mg/dag fra 20. graviditetsuge. Det anbefales, at spædbørn i alderen 6-12 måneder, der ikke får mindst 400 ml jernberiget modernælkserstatning/dag, gives 8-9 mg jern/dag som tilskud (dråber). Kostundersøgelser har vist, at specielt piger og kvinder i den fertile alder har et jernindtag, der er utilstrækkeligt

Anbefalinger

I de nordiske næringsstofanbefalinger fra 1996 er der givet en række anbefalinger for indtag af jern. Anbefalingerne tager højde for forskelle i behov til forskellige livsfaser (vækst, graviditet og amning), samt det forhold at fertile kvinder har et øget jernbehov pga. blodtab ved menstruation, jf. tabel 1. Det er vigtigt at bemærke, at jernbehovet til kvinder i den fertile alder kan variere meget fra kvinde til kvinde pga. store individuelle forskelle i det menstruelle jernstab, men at det er ret konstant hos den enkelte kvinde. Det reelle jernbehov (=behov for absorberet jern) er betydelig mindre og afhængigt af en række faktorer som nævnt i kapitlet om absorption af jern. For nærmere detaljer, se World Health Organisation 2001.

Tabel 1. Anbefalinger og behov for jernindtag, mg/dag (Nordisk Ministerråd (Sandström *et al.* 1996)

	Anbefalet indtag	Gennemsnitsbehov	Nedre grænse for indtag
Børn 6 mdr.-6 år	8 ^a		5 (1-7 år)
Børn 7-10 år	10		6
Drenge 11-14 år	12		7
Drenge 15-17 år	12		7
Mænd 18+ år	10	8,5	7
Piger 11-14 år	12-18		
Piger 15-17 år	12-18		
Kvinder 18+	12-18	10	
Kvinder, gravide	50-70 ^b		
Kvinder, ammende	12-18		
Kvinder, postmenopausale	10	6	5

a) Børn i alderen 6-12 måneder, der ikke får mindst 400 ml jernberiget modernælkserstatning, anbefales 8-9 mg jern/dag (dråber).

b) Fra 20. graviditetsuge anbefales tilskud på 50-70 mg ferrojern/dag (Svangreomsorg, Retningslinier og Redegørelse. Sundhedsstyrelsen, 1998).

Anbefalinger til spædbørn

Mængden af blod, der overføres til barnet fra placenta ved fødslen, har betydning for størrelsen af barnets jerndepoter. Hurtig afnavling giver en beskedent blodoverførsel, hvilket betyder,

at barnets jerndepoter hurtigere bliver opbrugt. Det anbefales, at navlesnoren først afsnøres, når den er holdt op med at pulsere, ca. et minut efter fødslen. Barnets placering indtil afnavling har også betydning, idet der bliver overført mere blod, hvis barnet ligger lavt i forhold til placenta, og mindre hvis det ligger højt.

Modermælk har et meget lavt indhold af jern (0,04 mg/100 g). Absorptionen er dog meget høj, omkring 50%. I mælken findes forskellige systemer, der fremmer en aktiv absorption. De fleste modermælkserstatninger på det danske marked indeholder 7 mg jern/l. I et svensk studie, hvor man gav en modermælkserstatning med et jernindhold på kun 2 mg/l, var der ingen tegn på, at jerndepoterne var tømt ved 6-måneders alderen (Hernell & Lönnerdal 1996). Det underbygger, at behovet for jerntilførsel det første halve leveår er meget beskedent svarende til det lave jernindhold i modermælk.

Fra 6-måneders alderen er jerndepoterne ved at være opbrugt, og der er et større behov for tilførsel af jern gennem kosten. Indholdet af jern i almindelig konsummælk er på samme niveau som i modermælk, men absorptionen er betydelig dårligere, omkring 10%. Derudover er der flere studier, der har påvist, at konsummælk kan provokere små blødninger i tarmen og dermed også have en negativ effekt på jernstatus, specielt de første seks levemåneder (Ziegler *et al.* 1990, Fuchs *et al.* 1993). Andre studier tyder dog på, at konsummælk også kan have en negativ effekt på jerndepoterne i sidste halvdel af første leveår (Michaelsen *et al.* 1995, Freeman *et al.* 1998).

Anbefalinger om at vente med at introducere konsummælk er primært baseret på et ønske om at sikre barnet mod udvikling af jernmangel. Anbefalingerne varierer i forskellige dele af verden. I Danmark anbefales det i Sundhedsstyrelsens ”Anbefalinger for spædbarnets ernæring”, at modermælk og/eller modermælkserstatning bør være den vigtigste mælketype frem til 9-måneders alderen. Samtidig anbefales det, at børn, der ikke får mindst 400 ml jernberiget modermælkserstatning i alderen fra 6 til 12 måneder, skal have 8-9 mg jern/dag som dråber. Jerndråberne bør gives sammen med et måltid for at undgå mavegener.

Bortset fra de specielle forhold omkring modermælk/modermælkserstatning og almindelig mælk gælder de forhold for kostens påvirkning af biotilgængeligheden af jern, som er beskrevet s. 10. Ligesom hos større børn og voksne er kød en vigtig jernkilde i overgangskostperioden. I et dansk interventionsstudie med 8-10 måneder gamle børn havde den gruppe, der fik 27 g kød om dagen, signifikant højere hæmoglobinverdier efter 2 måneder end den gruppe, der kun fik 10 g kød om dagen (Engelmann *et al.* 1998).

Anbefalinger til gravide

Fertile kvinder, der planlægger graviditet, bør have jerndepoter på mindst 500 mg svarende til en serum-ferritinkoncentration på 70 µg/l. Hertil kommer risikoen for uforudsete blodtab. Kun omkring en femtedel af fertile kvinder har jerndepoter af denne størrelsesorden (Milman *et al.* 1998).

Jerntilskud på 50-70 mg/dag fra 20. graviditetsuge anbefales først og fremmest af hensyn til den gravides/moderens jernstatus. I Danmark er jernmangel hos det nyfødte barn yderst sjæl-

den, selv om den gravide kvinde ikke får jerntilskud, men barnet fødes med større jerndeponer, hvis den gravide tager tilskud.

Det har tidligere været anbefalet at give høje doser af ferrojern på 100-200 mg/dag til gravide, og det er vist, at den maksimale effekt på hæmoglobinkoncentrationen opnås med 100 mg jern/dag (Sjöstedt *et al.* 1977). Senere er det dog vist, at 65 mg ferrojern/dag fra 14.-18. graviditetsuge er tilstrækkelig til at forebygge jernmangelanæmi hos gravide (Taylor *et al.* 1982, Milman *et al.* 1994b). En dosis på 40 mg ferrojern/dag synes at være den nedre grænse for et effektivt jerntilskud (Galan *et al.* 1990), og når resultatet af en ny undersøgelse (Milman *et al.* 2001) er publiceret, vil man tage stilling til, om anbefalingen skal sættes ned til 40 mg/dag. Jern i kosttilskuds-doser på 27 mg og 18 mg ferrojern/dag er for små til at kunne forebygge jernmangel (Thomsen *et al.* 1993, Eskeland *et al.* 1997). Jerntilskud skal startes så tidligt som muligt i graviditeten, dog senest fra 20. graviditetsuge. Jernabsorptionen er stigende fra 20. graviditetsuge.

Indtag

Jernindtaget i forskellige befolkningsgrupper fremgår af tabel 2. Jernindtaget er tæt ved det anbefalede for skoledrengene og mænd, mens det er i underkanten for de yngste drenge. For piger og kvinder er indtaget imidlertid i underkanten i forhold til det anbefalede, og specielt for kvinder i den fertile alder er jernindtaget klart utilstrækkeligt.

Tabel 2. Indtag af jern (mg/dag), gennemsnit og percentiler (Danskernes Kostvaner (Andersen *et al.* 1996¹))

	Antal	Gennemsnit	Percentiler		
			Median	10	90
Drenge 1-6 år	265	7,2	7,0	5,1	9,4
Drenge 7-10 år	186	9,8	9,8	7,3	12,1
Drenge 11-14 år	163	11,0	10,8	7,6	14,9
Drenge 15-18 år	68	12,1	12,3	7,4	17,1
Mænd 15-80 år	904	12,1	11,8	7,9	16,5
Piger 1-6 år	286	6,4	6,3	4,5	8,4
Piger 7-10 år	191	8,7	8,6	6,6	11,1
Piger 11-14 år	170	8,9	8,6	6,4	12,5
Piger 15-18 år	84	8,9	8,9	6,3	11,6
Kvinder 15-50 år	605	9,0	8,9	6,0	12,2
Kvinder 51-80 år	328	9,2	8,9	6,4	12,5

Angives jernindtaget i relation til energiindtaget, indeholder en dansk gennemsnitskost ca. 10,4 mg/10 MJ. Variationen, illustreret ved 10- og 90-percentilen, er henholdsvis 8,4 mg/10 MJ og 12,6 mg/10 MJ, men der er både kønsforskelle og aldersforskelle, som anført i tabel 3.

¹ Data for indtag af jern vil i nogle tilfælde afvige fra det tidligere publicerede. Tallene i denne rapport er fremkommet efter, at vægtning af de indsamlede kostdata er blevet korrigeret. De nye data afviger kun lidt fra de gamle og medfører ikke ændringer i tolkningen af undersøgelsens resultater.

Tabel 3. Kostens indhold (mg) af jern pr. 10 MJ, gennemsnit og percentiler (Danskernes Kostvaner (Andersen et al. 1996¹))

	Antal	Gennemsnit	Percentiler		
			Median	10	90
Dreng 1-6 år	265	9,8	9,6	8,2	11,4
Dreng 7-14 år	349	10,2	10,0	8,3	12,0
Mænd 15-80 år	904	10,5	10,3	8,4	12,8
Piger 1-6 år	286	9,5	9,5	7,9	11,1
Piger 7-14 år	361	9,8	9,6	8,2	11,6
Kvinder 15-50 år	605	10,2	10,1	8,3	12,3
Kvinder 51-80 år	328	10,9	10,7	8,9	13,4
Alle børn 1-6 år	551	9,6	9,5	8,0	11,3
Alle børn 7-14 år	710	10,0	9,8	8,2	11,8
Alle voksne 15-80 år	1837	10,5	10,3	8,5	12,7

Jernkilder i kosten

Jern findes i en lang række levnedsmidler. Højeste indhold findes i visse korn- og stivelsesprodukter, grøntsager, samt kød og kødprodukter inkl. indmad. Levnedsmidler med højt jernindhold er ikke nødvendigvis de betydeligste kilder til danskernes jernindtag, hvor det i stedet kan være levnedsmidler med et mere begrænset indhold, men som indtages i større mængder, der kan give et stort bidrag til jernindtaget. Danskerne får imidlertid hovedparten af jernindtaget fra kornprodukter, svarende til ca. 37% af det samlede indtag, mens frugt og grøntsager bidrager med ca. 20% og kød ligeledes med ca. 20%. Fisk, fjerkræ og æg bidrager tilsammen med ca. 8%, drikkevarer med ca. 7%, mens mælk og ost tilsammen bidrager med ca. 3%. I disse beregninger er der dog ikke taget højde for forskelle i biotilgængelighed af jern fra de forskellige levnedsmiddelgrupper.

Jerntilskud

Data fra kostundersøgelser viser, at andelen af befolkningen, der tager jerntilskud varierer med både køn og alder. Således viste Danskernes Kostvaner 1995, at ca. 0,5% af den mandlige befolkning indtog en eller anden form for jerntilskud i registreringsperioden, mens den andel af kvinder, der tog jerntilskud varierede fra knapt 2% for de helt unge piger (11-14 år) og de postmenopausale kvinder til 4-7% for kvinder i den fødedygtige alder. Tilsvarende værdier fandt Knudsen *et al.* (2002). Hertil kommer de personer, som tager multivitaminpiller, hvoraf de fleste indeholder jern.

Som nævnt i afsnittet om biotilgængelighed er jernbehovet meget forskelligt fra individ til individ og biotilgængeligheden af jernpræparater varierende. For personer, der tager jerntilskud, er det derfor vigtigt at følge udviklingen i jernstatus, for at sikre at jernet har den tilsligtede virkning, og at der ikke sker overdosering med jernophobning i organismen til følge.

Jernberigelse

I perioden 1954 til 1986 var tilsætning af visse vitaminer og mineraler (jern og calcium) til mel obligatorisk. Jern skulle tilsættes hvedemel, rugmel og til blandingsmel af hvede og rug. I 1987 blev tilsætningen frivillig. Beslutning om tilsætning af jern byggede ikke på kostundersøgelser eller undersøgelser af jernstatus i befolkningen, for sådanne forelå ikke. Da resultaterne af kostundersøgelsen fra 1985 gav den tilstrækkelige faglige baggrund til at bedømme den ernæringsmæssige relevans af tilsætningerne, blev den obligatoriske tilsætning ophævet i

1987. Man vurderede bl.a., at den foreskrevne tilsætning af jern til mel ikke var et tilstrækkeligt effektivt middel til at bringe kvinders jernoptagelse på et rimeligt niveau i forhold til det anbefalede indtag, fordi biotilgængeligheden af de anvendte jernforbindelser var for lav. Jerntilsætningen opfyldte dermed ikke det tilsigtede formål.

Tilsætningen blev gjort frivillig, og man indførte generelle tilladelser, sådan som man allerede havde det for morgenmadscerealier. Rugmel, grahamsmel og hvedemel må således tilsættes 30 mg jern/kg mel. Møllerierne opgav straks jerntilsætningen til mel, og senere undersøgelser har vist, at ophævelsen af jernberigelse ikke har medført forringet jernstatus (se afsnittet om ændringer i danskernes jernstatus s. 32). Inden for det sidste år har en del morgenmadscerealier fået tilsat jern, så jernindholdet bliver på 7 mg/100 g.

I henhold til bekendtgørelse nr. 202 af 17. marts 1997 om modernælkserstatninger og tilskudsblandinger til spædbørn og småbørn behøver modernælkserstatninger ikke at være tilsat jern, men Sundhedsstyrelsen og Fødevarerdirektoratet anbefaler, at man anvender de produkter, der er tilsat jern. Der er, så vidt vides, kun produkter med jern på markedet. Tilskudsblandinger skal være tilsat jern.

Der er ikke krav om, at de produkter, der er omfattet af børnemadsbekendtgørelsen (bekendtgørelse nr. 355 af 17. juni 1998 om forarbejdet børnemad til spædbørn og småbørn) som regulerer produkter til børn fra 4 måneder til 3 år, skal være tilsat jern. Baggrunden er, at Den Videnskabelige Komité for Levnedsmidler i EU ikke kunne anbefale en sådan tilsætning. I komitéens udtalelser fra den 27. oktober 1989 og 30. marts 1990 anføres det: "Der er ikke videnskabelig enighed om, hvorvidt det er nyttigt eller ønskværdigt at berige kornprodukter med jern". Eftersom der hersker usikkerhed om jernabsorptionen fra kornprodukter, konkluderede komitéen, at den eksisterende viden var utilstrækkelig til at begrunde en klar anbefaling. Som nævnt må produkter omfattet af børnemadsbekendtgørelsen godt tilsættes jern. Maksimumindhold pr. 100 kcal er 3 mg jern. Så vidt vides er der indtil nu to børnemadsprodukter på markedet, der er tilsat jern. Det drejer sig om to grødprodukter. Produkterne indeholder 7,5 mg jern/100 g svarende til 2,2 mg i en portion grød (30 g pulver).

Jernberigelse i andre lande

Internationalt set har tilsætning af jern til mel og kornprodukter været den mest almindelige måde at øge jernindtaget på, og en række lande har eller har haft obligatorisk tilsætning eller frivillig tilladelse til tilsætning af jern til mel og/eller en række kornprodukter. Således valgte Sverige og Finland også at tilsætte jern til mel. Den obligatoriske jerntilsætning ophørte imidlertid i Finland i 1994, da resultaterne af en finsk undersøgelse tydede på en sammenhæng mellem store jernlagre og iskæmisk hjertesygdom. I Sverige ophørte tilsætningen i 1995 og blev ligesom i Danmark afløst af en frivillig generel tilladelse. Den svenske mølleforening tilsætter imidlertid ikke jern til mel, så i praksis sker denne tilsætning ikke længere. Finland har en generel tilladelse til at tilsætte jern til morgenmadscerealier, og den bliver udnyttet. I Sverige har man givet individuel tilladelse til tilsætning af jern i morgenmadscerealier. Norge har ikke haft obligatorisk jerntilsætning til mel, men valgte at tilsætte jern til visse produkter, nemlig grød til spædbørn og småbørn og brunost. Brunost havde fra gammel tid været en god jernkilde, idet der skete en afsmitning af jern fra jernkarrene til osten. Da man gik over til stålkar, besluttede man at tilsætte jern for at bibeholde brunost som kilde til jern. Den generel-

le tilsætning af jern til brunost blev imidlertid ophævet fra 1. september 2001, og nu tilsættes kun jern til brunost beregnet til spædbørn og småbørn.

UK har derimod så sent som i 1998 fastholdt obligatorisk berigelse af hvedemel (ikke fuldkornshvedemel, idet man går ud fra, at fuldkornsmel har et naturligt indhold af de krævede næringsstoffer). Jernindholdet skal udgøre mindst 1,65 mg/100 g.

I Holland tillades for tiden generel berigelse af levnedsmidler med jern i mængder op til 14 mg/daglig portion (Spanjersberg & Jansen 2000). Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu har i 2000 udført en undersøgelse for det hollandske sundhedsministerium af jernstatus i den hollandske befolkning og på den baggrund konkluderet, at man pga. den lave forekomst af jernmangel og de sammenhænge, der måtte være mellem store jernlagre og kroniske sygdomme, bør undgå at tilsætte jern til levnedsmidler, indtil de risici, der er forbundet hermed, er blevet bedre undersøgt.

Jernstatus

Sammendrag

Der findes flere metoder til at bestemme jernstatus hos i øvrigt raske personer. Måling af serum-ferritin kan bruges til at vurdere jerndepoternes størrelse, og hæmoglobin kan bruges til at vurdere jernmangelanæmi. Piger i alderen 12-19 år samt præmenopausale kvinder er de grupper, der har den højeste forekomst af lave jerndepoter, da omkring 40% har en serum-ferritin ≤ 30 $\mu\text{g/l}$, som er den grænse, der angiver små jerndepoter. Blandt postmenopausale kvinder og især blandt mænd er forekomsten af jernmangel lav, hvorimod den blandt pubertetsdrenge er relativt høj.

Vurdering af jernstatus

Der findes to former for depotjern, ferritin og hæmosiderin. Ved små jerndepoter er jernet indbygget i det jernbindende protein, ferritin. Ved større jerndepoter smelter ferritinmolekylerne sammen til hæmosiderin. Mængden af hæmosiderin kan estimeres semikvantitativt ved mikroskopi af en vævsprøve fra knoglemarven.

Kroppens mobiliserbare jerndepoter kan måles ved kvantitativ flebotomi, hvor man tapper personen for blod, fx en gang om ugen, indtil der indtræder jernmangelanæmi. Ud fra den fjernede mængde hæmoglobin og efter korrektion for den absorberede mængde jern i tappingsperioden, kan jerndepoterne beregnes.

Koncentrationen af ferritin i blodet er korreleret til de mobiliserbare jerndepoter. Hos voksne svarer en serum-ferritinkoncentration på 1 $\mu\text{g/l}$ til jerndepoter på 7,14 mg. En serum-ferritinverdi på 100 $\mu\text{g/l}$ svarer således til jerndepoter på ca. 715 mg (Walters *et al.* 1973, Jacob *et al.* 1980).

De forskellige metoder, der kan anvendes til at bestemme jernstatus hos i øvrigt raske personer, deres referenceområde og anvendelse er opført i tabel 4, og vil blive beskrevet nærmere nedenfor.

Serum-ferritin

En serum-ferritin på <15 $\mu\text{g/l}$ er ensbetydende med udtømte jerndepoter. Personer med ferritin på ≤ 30 $\mu\text{g/l}$ har intet hæmosiderin i knoglemarven og dermed små jerndepoter. Til gengæld har personer med ferritin på >30 $\mu\text{g/l}$ farvbart hæmosiderin i knoglemarven. Den øvre ”normale” grænse for ferritin er 300 $\mu\text{g/l}$, svarende til jerndepoter på ca. 2.150 mg. Ved ferritinverdier på over 700 $\mu\text{g/l}$, svarende til jerndepoter på 5.000 mg, er der risiko for organskade. Disse værdier er fastlagt under danske forhold (Milman & Kirchoff 1991b, 1992).

WHO anvender en lidt anden grænse for børn under 5 år, idet de anfører, at serum-ferritin <12 µg/l svarer til manglende jerndepoter, og at værdier >200 µg/l eller >150 µg/l udtrykker risiko for jernoverload hos henholdsvis mænd og kvinder (World Health Organisation 2001).

Table 4. Methods for assessment of iron status in otherwise healthy persons (Data from MONICA1 investigation (Milman & Kirchhoff 1991b, 1992))

Variabel	"Referenceområde" (voksne)	Anvendelse
<i>Funktionelt jern</i> Hæmoglobin* - mænd - kvinder	137-175 g/l (8,5-10,8 mmol/l) 121-155 g/l (7,5-9,6 mmol/l)	Vurdering af jernmangelanæmi. Effekt af jernbehandling med hæmoglobinstigning bekræfter jernmangelanæmi. Kan ikke bruges til vurdering af jernoverskud.
<i>Jernforsyning til vævene</i> Transferrinmætning - mænd - kvinder	16-60% 16-50%	Lav transferrinmætning indikerer nedsat jernforsyning til de bloddannende celler i knoglemarven. Høj transferrinmætning bruges til at vurdere risiko for jernoverskud (fx ved hæmokromatose eller anæmier med jernoverskud).
Serum-transferrin receptor	2,8-8,5 mg/l	Høj værdi indikerer jernmangel. Bruges hos visse individer til at vurdere om der foreligger jernmangel (fx hos gravide og hos patienter med anæmi af inflammatorisk type). Referenceområdet afhænger af analysemetoden.
<i>Jernreserver - jerndepoter</i> Serum-ferritin	15-300 µg/l ≤30 µg/l	Vurdering af jerndepoterne. Lav værdi indikerer jernmangel. Høj værdi indikerer jernoverskud. Intet hæmosiderinjern i knoglemarven. Små eller udtømte jerndepoter.

Transferrinmætning i serum

Jern transporteres med blodet rundt i kroppen bundet til et specifikt transportprotein, transferrin. Transferrinmætningen angiver, hvor stor en del af transferrins jernbindingskapacitet, der er udnyttet. For at beregne transferrinmætningen måles jern og transferrin i serum. Hvert transferrinmolekyle kan binde to jernatomer og mætningen i procent beregnes derfor som: $\text{serum-jern } (\mu\text{mol/l}) \times 100 / \text{serum-transferrin } (\mu\text{mol/l}) \times 2$. Hvis transferrinmætningen falder til under 16%, bliver jerntilførslen til knoglemarven for lav til, at hæmoglobinsyntesen kan opretholdes i normalt omfang. En transferrinmætning på <16% kan derfor i kombination med en lav serum-ferritin indgå i vurderingen af jernmangel.

En vedvarende forhøjet transferrinmætning på >60% hos mænd og >50% hos kvinder bør rejse mistanke om arvelig hæmokromatose eller anden form for jernoverskud, fx som følge af mange blodtransfusioner (Milman 1998).

Transferrinreceptor i serum

Jern optages i cellerne, fx i forstadierne til de røde blodlegemer, via transferrinreceptorer på cellernes overflade. Hvis cellen ikke får tilført tilstrækkeligt jern, øges antallet af transferrinreceptorer. Receptorerne løsner sig efterhånden fra cellernes overflade og cirkulerer rundt i blodet. Mængden af transferrinreceptorer i serum afspejler derfor den samlede mængde af transferrinreceptorer på alle celler. En høj serum-transferrinreceptor er derfor indikator for jernmangel (Carriaga *et al.* 1991).

Hæmoglobin

Traditionelt anvender mange WHO's grænseværdier for anæmi, <110-120 g/l for børn og unge, <120 g/l for kvinder, <130 g/l for mænd og <110 g/l for gravide kvinder (World Health Organization 2001). Disse grænseværdier er udarbejdet på grundlag af u-landspopulationer. Der kan beregnes relativt præcise fordelinger for hæmoglobin i den danske befolkning, og det er derfor mere relevant under danske forhold at anvende 5. percentil som anæmigrænse, dvs. <121 g/l for kvinder, <137 g/l for mænd og <110 g/l for gravide¹ (Milman & Kirchhoff 1991b, 1992).

Vurdering af jernmangel og jernoverskud hos raske mennesker

Jernmangel spænder over et spektrum, fra udtømte jerndepoter med normal dannelse af hæmoglobin og røde blodlegemer, til svær jernmangel med nedsat funktion af de jernholdige enzymer. De følgende grænseværdier gælder for personer, der bortset fra jernmangel/-overskud i øvrigt er raske.

Man skelner mellem to stadier af *jernmangel*:

1. Manglende (udtømte) jerndepoter

Børn under 12 år:	Serum-ferritin <12 µg/l
Voksne:	Serum-ferritin <15 µg/l
Gravide:	Serum-ferritin <12 µg/l

2. Jernmangelanæmi

Børn under 12 år:	Serum-ferritin <12 µg/l og hæmoglobin under den aldersspecifikke anæmigrænse, som varierer fra <110 g/l (6,8 mmol/l) hos spædbørn til <120 g/l (7,4 mmol/l) hos større børn
Mænd:	Serum-ferritin <12 µg/l og hæmoglobin <137 g/l (8,5 mmol/l)
Kvinder:	Serum-ferritin <12 µg/l og hæmoglobin <121 g/l (7,5 mmol/l)
Gravide:	Serum-ferritin <12 µg/l og hæmoglobin <110 g/l (6,8 mmol/l)

Ved *jernoverskud* skelner man mellem:

1. Moderat jernoverskud Serum-ferritin 301-700 µg/l

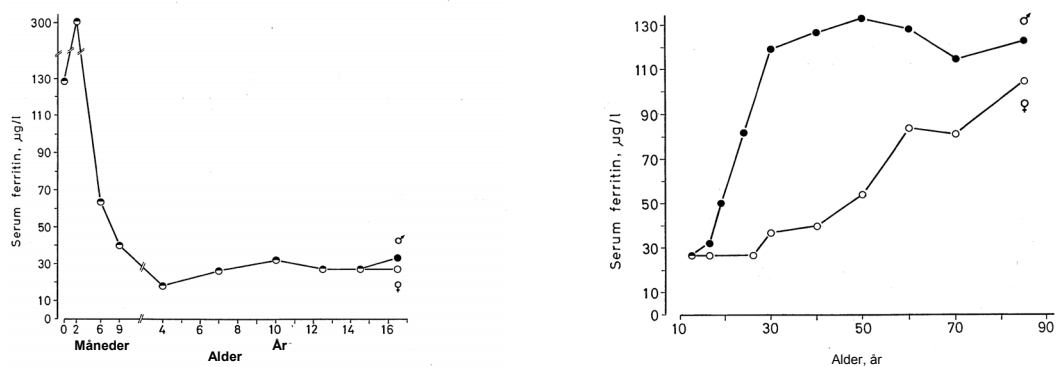
2. Stort jernoverskud Serum-ferritin >700 µg/l

¹ I Danmark angives hæmoglobin i mmol/l og i international litteratur i g/l eller g/dl. Vi har derfor valgt enheden g/l for hæmoglobin. Omregningsfaktorerne mellem de to enheder er: Hæmoglobin g/l x 0,062054 = hæmoglobin mmol/l; hæmoglobin mmol/l x 16,115 = hæmoglobin g/l.

For spædbørn er de eksisterende grænser for anæmi hæmoglobin <110 g/l og for tømte jerndepoter serum-ferritin <12 µg/l. Der er sat spørgsmålstegn ved om disse værdier er sat for højt (Aggett *et al.*, 2002, Domellöf 2001), og det er foreslået, at anæmi ved 9-måneders alderen defineres som hæmoglobin under 100 g/l, og at tømte jerndepoter bliver defineret som serum-ferritin under 9 µg/l ved 6-måneders alderen og under 5 µg/l ved 9-måneders alderen (Domellöf 2001).

Jernstatus i Danmark

Serum-ferritinniveauet udviser gennem livet karakteristiske aldersvariationer, som vist i figur 3.



Figur 3. Aldersafhængige variationer i serum-ferritin niveauet (medianværdier) hos danskere (med tilladelse fra Milman 1996).

Jernstatus hos nyfødte, spædbørn og småbørn

Serum-ferritin menes også at udtrykke jerndepoternes størrelse hos nyfødte og spædbørn (Saarinen & Siimes 1979, Messer *et al.* 1980). Det præcise forhold mellem ferritinniveau og depoternes størrelse er dog ikke undersøgt så godt som hos voksne. Børn fødes med store jerndepoter, der hos de fleste er tilstrækkelige til at klare behovet indtil ca. 6-måneders alderen. Svarende hertil er serum-ferritin ved fødslen meget højt (3-400 µg/l). I de første leveuger stiger ferritin yderligere. Årsagen er, at der frigives jern ved den hæmolyse, der sker efter fødslen, og at det frigivne jern oplagres i jerndepoterne. Herefter falder serum-ferritin gradvist gennem det første leveår, forårsaget af det store behov for jern til vækst, kombineret med et lavt jernindtag gennem modermælken. I første leveår tredobles kropsvægten, og i flere studier har man vist, at barnets væksthastighed er vigtig for ændringer i serum-ferritin (Michaelsen *et al.* 1995). Et skøn over jerndepoternes størrelse og de daglige elementer i jernbalancen er vist i figur 1. Heraf fremgår, at mere end halvdelen af det daglige behov for absorberet jern (0,55 mg/dag) går til vækst.

I de vestlige lande, hvor udtalt jernmangel blandt gravide kvinder er sjælden, spiller den gravides jernstatus en mindre rolle for størrelsen af den *mature* nyfødtes jernstatus. Selvom den

gravide kvindes jerndepoter er små eller udtømte, udvikler det mature foster ikke jernmangel (Milman *et al.* 1991). Hvis den gravide kvindes jerndepoter er små, vil det nyfødte barns jerndepoter dog være mindre. Svarende hertil er moderens og barnets serum-ferritinniveau korrelerede ved fødslen. Børn af jernbehandlede mødre har højere serum-ferritin end børn af ikke-jernbehandlede mødre¹, dvs. at nyfødte børn af jernbehandlede mødre har større jerndepoter og derfor mindre risiko for at udvikle jernmangel i de første leveår, end børn af mødre, der ikke har taget jerntilskud under graviditeten.

Blandt danske spædbørn, der blev undersøgt i 2-, 6- og 9-måneders alderen, faldt den mediane serum-ferritin fra 303 µg/l til henholdsvis 63 µg/l og 40 µg/l (Michaelsen *et al.* 1995). Ingen af de 2- og 6-måneders gamle spædbørn havde jernmangel (serum-ferritin <12 µg/l). Blandt 9-måneders gamle spædbørn havde 2% jernmangel, men ingen havde jernmangelanæmi (Michaelsen *et al.* 1995).

Der mangler studier af danske børns jernstatus og jernindtag efter 9-måneders alderen (Aggett *et al.* 2002).

Jernstatus hos skolebørn

Indtil puberteten er jernstatus ens hos drenge og piger. Både hos børn fra Færøerne og København ses en gradvis stigning i serum-ferritin indtil puberteten. Det betyder, at jernbalancen er positiv i den vækstperiode, der ligger før puberteten (Milman *et al.* 1984).

Blandt 7- til 11-årige danske skolebørn er ferritinniveauet steget signifikant i perioden 1979-1986. Forekomsten af jernmangel (serum-ferritin <12 µg/l) er lav og har hos både piger og drenge holdt sig uændret omkring 0,5%, og der er ikke fundet jernmangelanæmi (Milman *et al.* 1994a).

Jernstatus hos drenge og piger i puberteten

I puberteten udvikler jernstatus sig forskelligt hos drenge og piger (tabel 5). Variationerne i serum-ferritin afspejler først og fremmest ændringer i væksthastigheden. Jernstatus udviser hos drenge fra 13- til 16-års alderen en negativ, og hos drenge fra 17- til 22-års alderen en positiv korrelation til væksthastigheden. Det indikerer, at jerntilførslen hos drenge under puberteten ikke er tilstrækkelig til at kunne følge med den høje væksthastighed, hvorimod den efter puberteten er høj nok til at kunne kompensere for den relativt lavere væksthastighed (Milman *et al.* 1999a).

Jernbalancen hos piger i puberteten er præget af væksten og de begyndende menstruationer. Når væksten aftager, starter menstruationerne, som medfører et mediant jerntab på 0,45 mg/dag. Hos danske piger falder ferritinniveauet fra 11-års alderen indtil 12- til 13-års alderen, hvor det er lavest (Milman & Ibsen 1984). Herefter holder niveauet sig stabilt op til 17-års alderen. Alligevel stiger forekomsten af jernmangel fra 12- til 17-års alderen fra 15 til 20%. Det viser, at stigningen i jernbehovet kun delvis imødekommes af en øget jernoptagelse.

¹ Tidligere anvendtes serum-ferritin < 15 µg/l som grænseværdi for jernmangelanæmi hos børn, jf. tabel 5.

Tabel 5. Serum-ferritin hos drenge og piger i puberteten (alle data fra populationsstudier udført i København. Fra Milman 1996).

Pubertetsbørn (n)	Alder (år)	Ferritin; median (spændvidde) (µg/l)	Ferritin <15 µg/l (%)	Jernmangelanæmi (%)
<i>Drenge</i>				
89	12-13	28 (5-123)	15,7	
89	12-15	38 (16-90) ^a	2,3	
104	14-15	27 (5-89)	15,4	
61	14-15	33 (13-126)	1,7	0 ^d
76	16-17	33 (10-137)	6,6	
19	16-17	49 (17-137) ^a	0	
57	16-17	52 (9-224)	7,0	0 ^d
24	16-19	45 (17-134)	0	0 ^b
<i>Piger</i>				
101	12-13	27 (5-80)	14,9	
92	12-15	30 (11-85) ^a	6,5	
123	14-15	27 (5-82)	20,3	
45	14-15	28 (6-113)	17,8	0 ^c
81	16-17	27 (5-112)	19,8	
30	16-17	33 (10-115) ^a	10,0	
64	16-17	29 (4-117)	17,2	4,7 ^c
34	16-19	31 (8-67)	14,7	

a) Geometrisk middeltal (95% konfidensinterval), b) serum-ferritin < 15 µg/l og hæmoglobin <129 g/l, c) serum-ferritin <15 µg/l og hæmoglobin <121 g/l, d) serum-ferritin < 12 µg/l og hæmoglobin <129 g/l

Jernstatus hos mænd

Hos drenge/mænd stiger serum-ferritin gradvist fra 15- til 35-års alderen, hvorefter niveauet holder sig nogenlunde uændret ind i alderdommen (fig. 3). I denne periode af livet etableres kroppens jerndepoter, som under normale omstændigheder er konstante fra 35-års alderen. Hos mænd er det mediane obligatoriske basale jerntab (med hår, hud, negle, sved, urin, tarmepitelceller, fæces) 0,93 mg/dag (Green *et al.* 1968). De mobiliserbare jerndepoter er hos europæiske mænd 600-1000 mg.

Serum-ferritinniveauet hos danske mænd er vist i tabel 6. Generelt er forekomsten af jernmangel og jernmangelanæmi meget lav (Milman 1996). Den lave forekomst af jernmangel blandt mænd viser, at det aktuelle jernindtag med kosten, såvel som betingelserne for jernoptagelsen i tarmen er tilstrækkeligt gunstige til at opretholde en tilfredsstillende jernbalance.

Tabel 6. Serum-ferritin hos københavnske mænd (Milman & Kirchoff 1991b, Milman & Schulz-Larsen 1994, Milman *et al.* 1986, 1990, 1993b, 1995, 1997, 1999b).

Mænd (n)	Alder (år)	Kriterier	Ferritin (µg/l) ^a	Ferritin 15-30 µg/l (%)	Ferritin <15 µg/l (%)	Jernmangel-anæmi ^b (%)	Ferritin >300 µg/l (%)
68	18-19	Populationsstudie	66 (21-148)	16,2	1,5	0	0
68	20-21	Populationsstudie	75 (24-160)	5,9	2,9	0	0
58	22-23	Populationsstudie	109 (45-223)	1,7	0	0	1,7
75	20-24	Ung 1992	96 (41-204)	1,3	1,3	0	0
122	25-29	Ung 1992	114 (44-274)	2,5	0,8	0	2,5
43	30-31	Ung 1992	123 (35-336)	4,7	0	0	4,7
360	30	MONICA1	119 (31-297)	3,0	1,4	0	5,0
367	40	MONICA1	127 (31-347)	4,1	0,8	0	6,8
359	50	MONICA1	133 (34-436)	2,8	1,4	0,28	12,0
347	60	MONICA1	129 (27-454)	4,9	1,1	0,29	14,4
1433	30-60	MONICA1	126 (31-378)	3,7	1,2	0,14	
254	70	Populationsstudie	114 (28-373)	3,5	2,4	0,39	8,7
32	85	Populationsstudie	123 (30-420)	3,1	3,1	3,1	18,8
128	60-93	"Raske" geriatriske patienter	77 (16-240)	8,6	7,8	0,78	3,9
230	35-65	MONICA5	156 (39-523)	5,2	0	0	14,4
1069	40-60	MONICA10	158 (44-503)	2,6	0,5	0,09	17,7
263	70	MONICA10	143 (37-459)	3,0	0,4	0,38	15,2

a) Median (5-95 percentil), b) Serum-ferritin <15 µg/l og hæmoglobin <129 g/l

Jernstatus hos præmenopausale kvinder

Fra menarche (den første menstruation) til menopause (den sidste menstruation) er jernstatus hos kvinder domineret af de fysiologiske jerntab ved menstruation og graviditet. De obligatoriske basale jerntab er ikke undersøgt hos kvinder. De basale jerntab varierer med jernstatus, dvs. tabene er mindre ved jernmangel og stiger en smule ved jernoverskud. Hovedsageligt ud fra ekstrapolering af isotopdata for mænd og under hensyntagen til forskelle i kropsvægt anslås de mediane basale jerntab hos kvinder til 0,83 mg/dag (Green *et al.* 1968).

Hos kvinder er jerndepoterne konstante fra slutningen af puberteten til menstruationerne ophører, og menopausen indtræder. Beregnet ud fra serum-ferritin har menstruerende danske kvinder mediane jerndepoter på 278 mg (Milman *et al.* 1992). Serum-ferritin hos menstruerende kvinder er vist i tabel 7. Der er en svag stigning i ferritin fra slutningen af puberteten op til 30-års alderen. Herefter holder ferritinniveauet sig stabilt indtil menopausen.

Tabel 7. Serum-ferritin hos københavnske kvinder før og efter menopause (Hansen *et al.* 2001, Milman & Kirchoff 1992, Milman *et al.* 1986, 1990, 1992, 1993b, 1995, 1997, 2000b)

Kvinder (n)	Alder (år)	Kriterier	Ferritin (µg/l) ^a	Ferritin 15-30µg/l (%)	Ferritin <15 µg/l (%)	Jernmangel-anæmi ^b (%)	Ferritin >300µg/l (%)
<i>Præmenopausale</i>							
72	18-19	Populationsstudie	32 (10-89)	38,9	13,9	4,2	0
65	20-21	Populationsstudie	36 (8-86)	29,2	13,9	0	0
76	22-23	Populationsstudie	39 (12-119)	29,0	7,9	1,3	0
87	20-24	Ung 1992	39 (9-94)	35,6	9,2	3,4	0
163	25-31	Ung 1992	40 (13-111)	32,5	8,6	3,7	0,6
349	30	MONICA1	37 (6-123)	23,2	17,2	1,4	0,6
355	40	MONICA1	40 (6-147)	22,3	17,2	3,1	0,6
809	30-50	MONICA1	37 (6-134)	23,1	17,7	2,6	0,5
768	35-45	MONICA5	44 (15-150)	33,9	10,8	2,6	1,3
458	40-50	MONICA10	36 (10-156)	31,7	12,7	2,5	1,1
641	18-40	Populationsstudie		35,0	20,0	8,0	
<i>Præmenopausale og menopausale</i>							
340	50	MONICA1	54 (10-164)	16,5	10,3	2,1	0,9
366	50	MONICA10	64 (15-220)	15,6	6,6	1,6	3,3
<i>Postmenopausale</i>							
550	40-60	MONICA1	71 (19-244)	10,3	3,3	0,4	2,0
315	60	MONICA1	84 (25-249)	8,6	1,6	0	2,5
215	70	Populationsstudie	81 (20-273)	9,3	3,3	0	3,7
60	85	Populationsstudie	105 (27-317)	6,7	1,6	0	10,0
139	60-93	”Raske” geriatriske patienter	60 (13-250)	12,9	10,1	0	2,9
115	55-65	MONICA5	93 (36-229)	7,8	0	0	2,6
229	40-60	MONICA10	77 (19-270)	10,0	3,5	0,9	4,4
242	70	MONICA10	95 (30-365)	5,4	0,8	0,4	7,0

a) Median (5-95 percentil), b) Serum-ferritin <15 µg/l og hæmoglobin <121 g/l (MONICA1) og <124 g/l (MONICA10) svarende til 5. percentil hos kvinder med ferritin >30 µg/l

Forekomsten af jernmangel og jernmangelanæmi er høj blandt menstruerende kvinder. Generelt har 40% af fertile kvinder en ferritin på ≤ 30 µg/l ensbetydende med manglende hæmosiderinjern i knoglemarven og små eller manglende jerndepoter (Milman *et al.* 1992). Den høje forekomst af jernmangel og jernmangelanæmi hos menstruerende kvinder viser, at kostens jernindhold, og betingelserne for jernoptagelsen i tarmen, ikke er tilstrækkeligt gunstige til at opretholde en tilfredsstillende jernbalance hos omkring 40%.

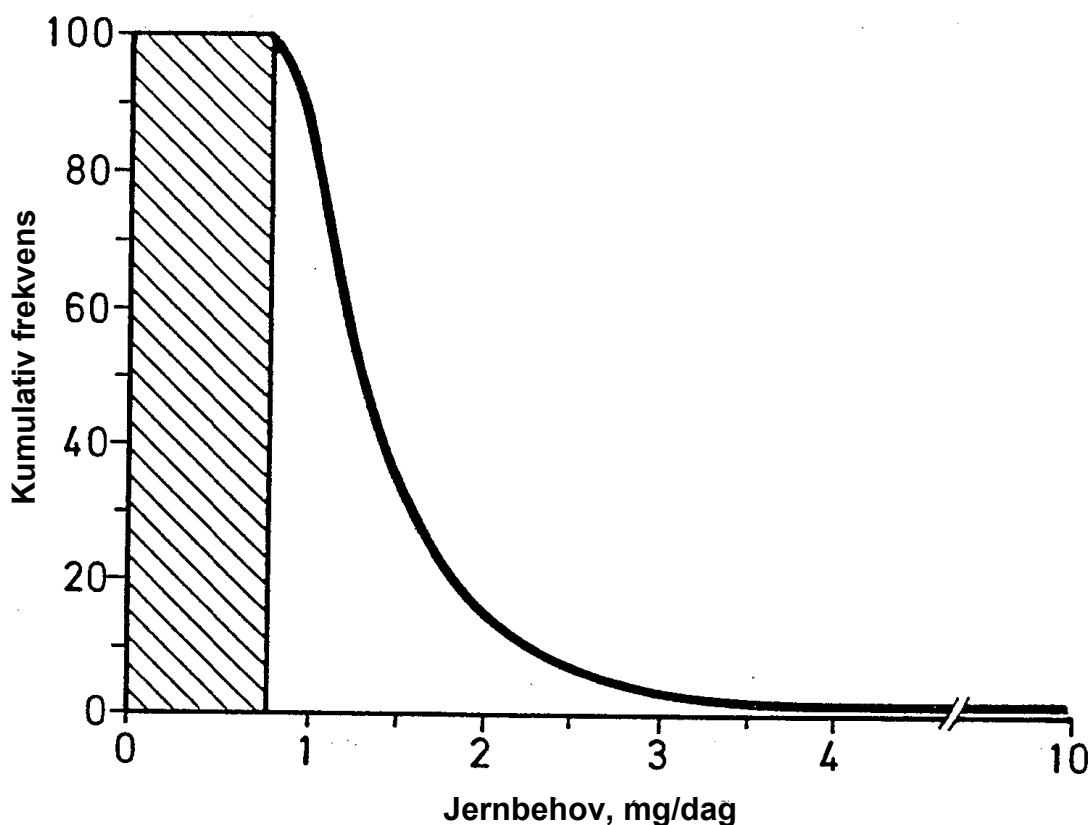
Jernstatus hos fertile kvinder afhænger af størrelsen af blodtabet, og dermed jerntabet, ved menstruation, som bl.a. er korreleret til menstruationens varighed (tabel 8). Blodtabets størrelse er bestemt af genetiske faktorer og den anvendte kontractionsmetode (Hallberg *et al.* 1966a, Milman *et al.* 1992).

Tabel 8. Menstruationens varighed påvirker danske kvinders jernstatus (Milman *et al.* 1993a).

Kvinder (n)	Menstruation (dage)	Ferritin ($\mu\text{g/l}$) ^a	Ferritin 15-30 $\mu\text{g/l}$ (%)	Ferritin <15 $\mu\text{g/l}$ (%)
77	<4	59 (17-351)	22	5
420	4-6	42 (15-118)	36	11
142	>6	34 (13-132)	43	20

a) Median (5-95 percentil)

Blandt fertile kvinder er det mediane menstruelle blodtab ca. 30 ml/dag, svarende til et jerntab på 0,45 mg/dag (Hallberg *et al.* 1966a). Når de obligatoriske basale mediane jerntab på 0,83 mg/dag lægges til jerntabet ved menstruation, er det samlede jerntab, og dermed behovet for absorberet jern, 1,28 mg/dag. Det menstruelle jerntab er ret konstant hos den enkelte kvinde, mens der er udtalt variation fra kvinde til kvinde. Fordelingskurven over jerntabets størrelse er højreskæv som vist i figur 4.



Figur 4. Behovet for absorberet jern hos fertile kvinder beregnet som summen af de obligatoriske basale jerntab på 0.83 mg/dag (skraveret) og jerntabet med menstruationen (med tilladelse fra Hallberg *et al.* 1968)

I 1995 var jernindholdet i kosten hos danske kvinder 9 mg/dag (Andersen *et al.* 1996). Med mediane basale jerntab på 1,28 mg/dag skal kvinder absorbere mindst 14% af kostens jern for at være i jernbalance. Selv med en maksimal absorption på 20% af kostens jern er det umuligt for kvinder med store menstruelle jerntab at opretholde en tilstrækkelig jernbalance.

Valget af kontraception har afgørende indflydelse på jernstatus, som vist i tabel 9. Brugen af hormonal kontraception (p-piller og mini-p-piller) mindsker blodtabet, hvorimod anvendelse af intrauterin spiral uden gestagen øger blodtabet ved menstruation (Gillebaud *et al.* 1976). I Danmark anvender omkring 25% af fertile kvinder p-piller (Dansk Lægemedelstatistik 1992), og omkring 16% anvender spiral (Milman *et al.* 1993a).

Tabel 9. Kontraceptionmetoden påvirker danske kvinders jernstatus (Milman *et al.* 1993a).

Kvinder (n)	Kontraception	Ferritin (µg/l) ^a	Ferritin 15-30 µg/l (%)	Ferritin <15 µg/l (%)
64	P-piller	62 (26-205)	22	3
101	Spiral	36 (14-86)	46	15
511	Andet	42 (14-134)	35	13

a) Median (5-95 percentil)

Jernstatus og jerntilskud til gravide

Under graviditet falder hæmoglobinkoncentrationen pga. den fysiologiske hæmodilution, som varierer fra kvinde til kvinde. Hæmoglobin er derfor ikke egnet til at vurdere jernstatus hos gravide, men bør altid anvendes i kombination med serum-ferritin og evt. serum-transferrin-receptor.

Serum-ferritin falder under graviditet og er lavest i 37. graviditetsuge, hvorefter der ses en mindre stigning umiddelbart før fødslen. På trods af disse fysiologiske svingninger er ferritin den bedste indikator for jernstatus under graviditet. Blandt gravide, der ikke får jerntilskud, udvikler ca. 50% jernmangel på et eller andet tidspunkt i løbet af graviditeten, og der er en høj forekomst af jernmangelanæmi blandt gravide. Forekomsten er højest i slutningen af graviditeten. Det er ikke overraskende i betragtning af, at ca. 40% af fertile, ikke-gravide kvinder har et lavt jernindtag med kosten og derfor små eller manglende jerndepoter. De er på forhånd dårligt rustet til de krav, en graviditet stiller til kroppens jerndepoter.

Jernstatus efter fødsel

Efter fødslen stiger ferritin og hæmoglobin i blodet. Stigningen er mest udtalt hos de kvinder, der har taget jerntilskud under graviditeten. Otte uger efter fødslen har 16% af ikke-jernbehandlede mødre jernmangel og 12% har jernmangelanæmi. Blandt jernbehandlede mødre har kun 3% jernmangel og 1,6% jernmangelanæmi (Milman *et al.* 2000a).

Jernstatus hos postmenopausale kvinder

Når menstruationerne er ophørt, falder kvindens jernbehov til kun at skulle dække de basale obligatoriske jerntab på median 0,83 mg/dag. Da jernindtaget med kosten er uændret, bliver jernbalancen positiv, jerndepoterne øges og der ses gradvis stigning i ferritin, som når et maksimalt, stabilt niveau 7 år efter menopause (Milman *et al.* 1992). Jernmangel og jernmangelanæmi er sjældent efter menopause (tabel 7), hvilket viser, at kostens jernindhold er tilstrækkeligt til at opretholde en tilfredsstillende jernbalance hos de postmenopausale kvinder.

Jernstatus hos ældre

Der er hos raske ældre generelt en tilfredsstillende jernstatus og en lav forekomst af jernmangel og jernmangelanæmi som vist i tabel 6 og 7.

Jernstatus hos bloddonorer

Blodgivning nedsætter kroppens jerndepoter og kan medføre jernmangel og jernmangelanæmi. Kostundersøgelser viser, at bloddonorer har samme indtag af jern og vitamin-mineraltilskud som ikke donorer (Milman & Kirchoff 1991a, 1991c, Jørgensen *et al.* 1992). Jernstatus hos bloddonorer afhænger først og fremmest af tapningshyppigheden, men det samlede antal tapninger spiller også en rolle (Milman & Søndergaard 1984, Milman *et al.* 1999b, 2000b). Ved hver tapning af 500 ml blod tabes der 240-250 mg jern fra kroppen.

Ændringer i danskernes jernstatus 1984-1994

Efter at den obligatoriske jernberigelse af mel ophørte i 1987, er jernindholdet i den danske gennemsnitskost blevet reduceret med omkring 2,4 mg/10 MJ. Selv om kostens jernindhold er faldet, viser de seneste undersøgelser, at serum-ferritin i 10-års perioden 1984 til 1994 er steget hos mænd og postmenopausale kvinder, mens det er uændret hos menstruerende kvinder (Milman *et al.* 1999b, 2000b). Årsagen til stigningen kan være ændrede kostvaner. Dels er der sket et fald i indtaget af mælkeprodukter, æg og te, og dermed sandsynligvis en forøgelse af tilgængeligheden af kostens ikke-hæmjern, dels er der sket en øgning i indtaget af kød, fjerkræ og fisk, som indeholder hæmjern med en større biotilgængelighed. Stigningen kan også skyldes ændret brug af kosttilskud, medicin eller alkohol.

Symptomer og komplikationer ved jernmangel

De første leveår

Hyppigheden af jernmangel er høj i alderen fra 12 til 18 måneder i de fleste industrialiserede lande. Der er dog ikke danske undersøgelser, der belyser jernstatus hos denne gruppe børn. Den alvorligste komplikation til jernmangel er en negativ påvirkning af den mentale udvikling (Aggett *et al.* 2002). Jernmangel opstår specielt i perioden, hvor børn skifter fra modermælk eller modermælkserstatning til familiens kost, dvs. fra 6- til 24-måneders alderen. Her er væksthastigheden og dermed jernbehovet fortsat højt. Det er også i denne periode, at hjernen vokser hurtigt. I mange studier er der vist en stærk sammenhæng mellem jernmangelanæmi og forsinket kognitiv og psykomotorisk udvikling, men det er usikkert om sammenhængen er kausal. Det er muligt, at børn med jernmangel eller jernmangelanæmi i større udstrækning kommer fra familier, der også er socialt belastede. I de fleste studier hvor man har givet jern til børn med jernmangel i de første to leveår, har man ikke kunnet se effekt på deres kognitive og psykomotoriske funktion. Det kan enten være fordi tidlig jernmangel giver en irreversibel påvirkning af de mentale funktioner, eller fordi der ikke er en kausal sammenhæng. Studier af større børn har i flere tilfælde vist en forbedring af de psykomotoriske funktioner efter jernbehandling.

Gravide

Det vides ikke med sikkerhed, i hvilken grad jernmangel hos gravide påvirker moderens og det nyfødte barns helbred. Fosterets jernbehov opfyldes tilsyneladende på bekostning af moderens behov, men jerntilførslen til fostret kan alligevel godt være suboptimal, og meget tyder på, at udtalt jernmangel hos moderen fører til lave jerndepoter hos barnet ved fødsel og kan i værste fald føre til for tidlig fødsel og lav fødselsvægt (Allen 1997).

Betydning af lave jerndepoter uden forekomst af anæmi

Det kan være vanskeligt at skelne mellem konsekvenserne af jernmangelanæmi og den specifikke betydning af lave jerndepoter, idet disse tilstande udvikles parallelt. Ydermere er det vanskeligt hos det enkelte individ at fastsætte den optimale hæmoglobinkoncentration, som ofte kan ligge over den fastsatte grænseværdi på 121 g/l. Kendskab til denne værdi findes kun ved jerntilskud indtil hæmoglobinniveauet når et plateau.

Ud fra denne betragtning er det ønskeligt at have jerndepoter af en vis størrelse, hvilket dels sikrer tilstrækkelig jerntilførsel, til at optimal hæmoglobinkoncentration er nået, og dels udgør en buffer mod negativ jernbalance, der ellers ville føre til blodmangel. Man har dog set isoleret virkning af tilstanden jernmangel uden anæmi i form af en reduceret fysisk udholdenhed (Zhu & Haas 1997, Hinton *et al.* 2000), som tilskrives intracellulær jernmangel i muskelcellerne (Willis *et al.* 1988). Ligeledes har studier fundet en nedsat evne til at opretholde kropstemperaturen i kulde (Lukaski *et al.* 1990) hos unge ikke-anæmiske kvinder med lave jerndepoter. Et enkelt studium har vist en reduceret indlæringssevne og forringet hukommelse hos unge ikke-anæmiske kvinder med lave jerndepoter (Bruner *et al.* 1996), men dette bør dog eftervises i flere studier. Disse effekter kan formentlig tilskrives dels en reduceret stigning af koncentrationen af thyroideahormon i blodet og større respons af noradrenalin hos kvinder med jernmangel, og dels at nedsat koncentration af depotjern i hjernen reducerer aktiviteten af jern-afhængige enzymer, som kræves for syntese, funktion og nedbrydning af neurotransmittere, fx dopamin, serotonin og noradrenalin.

Ny forskning på børn viser, at jod udnyttes dårligere hos personer med anæmi og tilsyneladende også hos personer, som blot har lave jerndepoter uden anæmi (Hess *et al.* 2002).

Betydning af anæmi

Anæmi er defineret som en tilstand, hvor koncentrationen af hæmoglobin er lavere end det niveau, som er normalt for et givet individ. Grænseværdier for anæmi er baseret på fordelingen af normalværdier i grupper af repræsentative raske personer og er sat ved 5-percentilen. Udviklingen af jernmangelanæmi foregår med en glidende overgang, som starter med en tømning af jerndepoterne, der indledningsvis fører til jernmangel, og derefter til jernmangelanæmi. Ved jernmangel er hæmoglobinkoncentrationen fortsat normal, men selv ved anæmi kan hæmoglobinkoncentrationen godt hos det enkelte individ være inden for populationens referenceområde.

Symptomerne på anæmi er træthed, hovedpine, svimmelhed, hjertebanken og åndenød. Ved svær anæmi ses forandringer i de røde blodlegemer på grund af hæmning af hæmoglobinsyntesen, som kommer til udtryk ved fald i middelcellehæmoglobinkoncentrationen og fald i middelcellevolumen.

Undersøgelser af danskernes jernstatus har vist, at anæmi er yderst sjældent forekommende hos børn og unge og hos voksne mænd, mens anæmi forekommer hos omkring 3% af kvinderne i den fertile alder og med højere frekvens i visse grupper (tabel 5, 6 og 7).

Jerns effekt på immunstatus

Da immunsystemet involverer en række metaboliske funktioner, og da jern er nødvendigt for mange af disse, er det rimeligt at antage, at jerntilgængeligheden kan påvirke immunsystemet. Jernets og jernproteinernes rolle for immunsystemet er imidlertid kompleks og langt fra afklaret. På den ene side kan jernmangel hæmme det specifikke immunsvær, hvor T-celleaktivering tilsyneladende er det mest kritiske jernafhængige trin. På den anden side kan jernoverskud ikke alene favorisere vækst af invaderende mikroorganismer, men måske tillige hæmme immunsystemet. Under alle omstændigheder ser der ud til at være et ret stort spring mellem disse to yderligheder, hvor immunsystemet kan fungere normalt (Brock 1999).

Sundhedsmæssige konsekvenser ved højt jernindtag

Sammenfatning

Forekomsten af høj jernstatus, dvs. serum-ferritin $>300 \mu\text{g/l}$ er højere hos mænd end kvinder, og stiger med alderen hos begge køn. Hos mænd når forekomsten op på omkring 22% og hos ældre kvinder omkring 6%. Hæmokromatose er en arvelig lidelse, som fører til moderat jernoverskud i heterozygot form og massivt jernoverskud i homozygot form. Omkring 1 ud af 200 danskere er homozygote. Samlet set er der ikke stærke holdepunkter for, at øget jernindtag og jernstatus er forbundet med en øget risiko for hjerte-karsygdom eller cancer. På den anden side har de eksisterende undersøgelser ikke en tilstrækkelig tyngde til helt at kunne udelukke at sammenhængen eksisterer.

Forekomst af høj jernstatus

Jern er toksisk og kan forårsage organskader, bl.a. gennem dannelse af frie radikaler. Man er blevet mere opmærksom på forekomsten af store jerndepoter, som er et stigende problem blandt mænd og postmenopausale kvinder. Hos mænd er serum-ferritin positivt associeret til kropsmasseindeks (body mass index = BMI), alkoholforbrug, serumtriglycerid, og systolisk og diastolisk blodtryk. Hos kvinder er ferritin positivt associeret til BMI, alkoholforbrug og serumtriglycerid.

Forekomsten af jernoverskud hos mænd stiger med alderen (tabel 10). Ved jernstatusundersøgelsen 1994 var forekomsten af jernoverskud højere i alle aldersgrupper sammenlignet med undersøgelsen i 1984 (Milman *et al.* 1999b, 2000b). Menstruerende kvinder har praktisk taget intet jernoverskud, men efter menopausen stiger hyppigheden af jernoverskud gradvist, dog således at kun 5-6% af kvinderne i 60-70-års alderen har serum-ferritin over $300 \mu\text{g/l}$.

Årsagen til det stigende jernoverskud er multifaktoriel. Personer, der spiser meget kød og derfor har et stort indtag af hæmjern med en høj biotilgængelighed, fortsætter formentlig med at opbygge jerndepoter og stige i ferritin gennem hele livet. Omkring 10-12% af danskere er heterozygote for Cys242Tyr mutationen på hæmokromatosegenet (HFE-genet) (Ellervik *et al.* 2001) og kan alene af denne grund opbygge øgede jerndepoter, som dog når et plateau, der ligger inden for det acceptable (Milman 1998).

Tabel 10. Forekomsten af jernoverskud blandt danske mænd og kvinder (ikke-bloddonorer) i 1984 og 1994 (Milman & Kirchhoff 1991b, 1992, Milman *et al.* 1990, 1999b, 2000b).

	Mænd (n=1056)		Kvinder (n=1149)	
	Serum-ferritin >300 µg/l (%)		Serum-ferritin >300 µg/l (%)	
Alder (år)	1984	1994	1984	1994
40	8,7	15,8	0	1,6
50	11,4	20,8	1,0	2,5
60	16,5	22,1	1,8	5,6
70	8,7	16,2	4,2	6,9

Hæmokromatose

Personer med arvelig hæmokromatose har en defekt jerntransport over tarmepitelet, som indebærer at den normale *feedback*-mekanisme mellem kroppens jerndepoter og jernabsorptionen ikke fungerer (Conrad *et al.* 2000). Resultatet bliver en øget jernoptagelse på 3-4 mg/dag, som bevirker, at jernoverskuddet fortsætter med at stige livet igennem.

Arvelig hæmokromatose i den klassiske form ses kun hos personer af nordeuropæisk afstamning. HFE-genet ligger på kromosom nr. 6 (Feder *et al.* 1996). Genet kan være sæde for to betydende mutationer, hvoraf Cys282Tyr-mutationen er den vigtigste. Personer med hæmokromatose har mutationen på begge kromosomer nr. 6, dvs. i homozygot form.

Omkring en tredjedel af de personer, der har mutationen på det ene kromosom, dvs. i heterozygot form, har en let øget jernabsorption og et moderat jernoverskud, men udvikler ikke massivt jernoverskud med organskade (Milman 2000).

Arvegang, forekomst og klinisk billede

Arvegangen ved genetisk hæmokromatose er autosomal recessiv, dvs. at en person skal arve en mutation fra hver af forældrene for at kunne udvikle sygdommen. Genetiske analyser af Europas befolkninger viser, at mutationen med stor sandsynlighed er opstået i den sydlige del af Skandinavien, og herefter er blevet spredt til de øvrige europæiske befolkninger med vikingerne (Fairbanks 2000).

Populationsscreening med biokemiske markører (transferrinmætning, ferritin) viser, at hæmokromatose er en af de hyppigst forekommende arvelige metaboliske abnormiteter i Danmark. Omkring 1 ud af 200 personer, dvs. 0,5% er homozygote (Wiggers *et al.* 1991, Milman 1998).

Analyse af Cys282Tyr-mutationen på HFE-genet med DNA-teknik, viser en allelfrekvens på 5,1-6,8% svarende til en frekvens af homozygoti på 0,25-0,46% (Steffensen *et al.* 1998, Simonsen *et al.* 1999, Ellervik *et al.* 2001). Med en årlig fødselskohorte på 50.000 personer bliver der hvert år født omkring 125-230 homozygote personer og omkring 5.000 heterozygote personer.

Hæmokromatosemutationen er opstået hos et enkelt individ for ca. 1.500 år siden, og pga. mutationens hyppighed i dag kan man slutte, at der må være fordele forbundet med at være heterozygot eller homozygot. Med tidligere tiders mange børnefødsler og mangel på behand-

ling af kraftig menstruationsblødning, har den heterozygote/homozygote kvinde haft fordel af en højere jernabsorption og dermed af en bedre udnyttelse af jernet i kosten. Tilsvarende har den heterozygote/homozygote mand bedre været i stand til at overleve kampsituationer med store blodtab, hvor det har været afgørende hurtigt at kunne restituere sig efter en blødningsanæmi.

Klinisk hæmokromatose er forudgået af en årelang præklinisk fase, hvor jernet langsomt op-hobes i kroppen, og personen ikke frembyder tegn på sygdom. I denne fase kan man identificere patienten ved HFE-mutationsanalyse med DNA-teknik. Typisk vil der hos homozygote være en høj transferrinmætning på >60% hos mænd og >50% hos kvinder (Milman 1991). Serum-ferritin, som afspejler kroppens jernoverskud, vil i den prækliniske fase være normal eller let forhøjet.

Overskudsjernet aflejres i lever, hjerte og bugspytkirtel samt i mindre omfang i hypofysen, i huden og i leddene (Rule & Schumacher 2000). Ved uafklaret leversygdom, diabetes, gigt-sygdom, hjertesygdom med hjertesvigt, pigmentaflejring i huden, samt ved nedsat libido/impotens hos mænd bør man overveje diagnosen hæmokromatose.

Irreversibel leverskade med cirrhose (skrumpelever) indtræder, når leverens jernindhold overstiger 400 µmol jern/g tør vægt, svarende til en ferritinkoncentration på 700-800 µg/l og jerndepoter på 5.000-6.000 mg (Bassett *et al.* 1986, Grønbæk *et al.* 1995).

Behandling og prognose

Det er vigtigt at erkende sygdommen i den prækliniske fase, dvs. inden der udvikles blivende organskader. Personer med præklinisk hæmokromatose skal have kontrolleret ferritin. Hvis ferritin stiger over 100 µg/l, bør jerndepoterne reduceres ved blodtapning 2-4 gange årligt.

Hos patienter med symptomgivende sygdom skal jernoverskuddet først fjernes ved hyppige blodtapninger, indtil ferritin er faldet til under 100 µg/l. Herefter fortsættes med vedligeholdelsestapninger 2-4 gange årligt.

Personer med præklinisk sygdom og patienter med beskedne organforandringer, hvor jernoverskuddet i tide bliver fjernet ved blodtapning, har en normal overlevelse. Hos patienter med irreversible organforandringer, som fx levercirrhose og/eller diabetes mellitus, kan blodtapning bremse videre sygdomsudvikling og bedre overlevelsen, men ikke normalisere organfunktionen (Niederau *et al.* 1985, Milman *et al.* 2001).

Gennemslagskraften af HFE-mutationen

Selv om en person er homozygot for Cys282Tyr-mutationen, behøver personen ikke nødvendigvis udvikle sygdommen hæmokromatose. Gennemslagskraften eller *penetransen* af mutationen er afhængig af såvel ydre som indre faktorer.

Penetransen fremmes af et højt jernindtag med kosten, specielt hvis jernets biotilgængelighed også er høj. Den fremmes ligeledes af jerntilskud både i form af vitamin-mineraltabletter og specielt i form af jerntabletter (Grønbæk *et al.* 1995). Derfor bør jerntabletter kun gives til personer, hvor man har påvist jernmangel. Penetransen hæmmes af et lavt jernindhold i ko-

sten og af blodtab, såvel fysiologiske (menstruation, graviditet) som ufysiologiske (blodgivning, uforudset blødning), der påvirker jernbalancen i negativ retning. Disse forhold er årsag til, at klinisk hæmokromatose hos kvinder oftest først viser sig efter menopausen.

Der findes på nuværende tidspunkt ikke valide undersøgelser vedrørende penetransen af HFE-mutationen. Foreløbige data tyder på, at penetransen er omkring 40-50% hos mænd og lavere hos kvinder.

Andre risici ved højt jernindtag

Hjerte-karsygdom

Der er igennem tiderne blevet fremsat en række forskellige hypoteser, der foreslår at et højt jernindhold i kroppen øger risikoen for hjerte-karsygdom (Sullivan 1981). En væsentlig del af holdepunkterne kommer fra eksperimentelle dyreforsøg, der viser at et jernoverskud øger den skade på hjertemusklen, der forårsages af iltmangel og dårlig gennemblødning. Oxidationen af lipoproteiner menes også at spille en væsentlig rolle for åreforkalkningsprocessen og dermed for udviklingen af iskæmisk hjerte-karsygdom. Et jernoverskud vil resultere i en katalysering af produktionen af frie radikaler, som øger det oxidative stress og dermed en række mediatorer af vigtighed for udvikling af hjerte-karsygdom. På tilsvarende vis menes det oxidative stress at kunne forårsage DNA-skader og dermed en øget risiko for udvikling af cancer.

Reagensglasforsøg samt dyreeksperimentelle studier har imidlertid ikke været i stand til at give et entydigt svar, og dokumentationen har derfor især koncentreret sig om longitudinelle, observerende epidemiologiske studier. I 1992 påvist i et sådant studie, at en høj serumferritin kunne være en risikofaktor for akut myokardieinfarkt hos midaldrende mænd i Finland, idet mænd med ferritin højere end 200 µg/l havde en 2,2 gange øget risiko for infarkt sammenlignet med mænd med en lavere ferritin (Salonen *et al.* 1992). Sammenhængen fandtes stærkere i en undergruppe af populationen med høj kolesterolkoncentration. I et senere studie kunne det oprindelige fund bekræftes i den samme population, men nu efter 5 års opfølgning (Salonen *et al.* 1994). Et andet observerende longitudinelt studie har fundet en positiv association imellem højt ferritin og åreforkalkningssygdom i halspulsåren (Kiechl *et al.* 1997). På den anden side har en række andre større longitudinelle opgørelser ikke været i stand til at påvise en signifikant sammenhæng mellem ferritin og øget risiko for hjerte-karsygdom (Stampfer *et al.* 1993, Frey & Krider 1994, Magnusson *et al.* 1994, Manttari *et al.* 1994, Aronow & Ahn 1996).

Andre mål for jernstatus har også været anvendt i den epidemiologiske forskning, som serumtransferrinmætning og serum-jernkoncentration samt total jernbindende kapacitet i serum. Således har flere studier påvist en positiv association mellem hjerte-karsygdom og transferrinmætning (Liao *et al.* 1994), jernkoncentration (Liao *et al.* 1994, Morrison *et al.* 1994, Reunanen *et al.* 1995), og total jernbindende kapacitet (Magnusson *et al.* 1994). På den anden side har såvel disse, som en række andre store prospektive studier, ikke været i stand til at påvise nogen sammenhæng med transferrinmætning (Baer *et al.* 1994, Sempos *et al.* 1994, Reunanen *et al.* 1995, van Asperen *et al.* 1995) eller total jernbindende kapacitet (Liao *et al.* 1994, Reunanen *et al.* 1995, van Asperen *et al.* 1995).

Der er foretaget en række systematiske gennemgange og analyser af de prospektive epidemiologiske studier med belysning af jernstatus og risiko for hjerte-karsygdom. Samlet set giver de ikke holdepunkter for eksistensen af nogen stærk sammenhæng (Ascherio & Willett 1996, Salonen 1996, Danesh & Appleby 1999).

Flere af de negative studier har imidlertid haft utilstrækkelige mål for jernstatus, og studierne er derfor uegnede til at udelukke eksistensen af en positiv association. Koncentrationen af ferritin i serum afspejler i højere grad jerndepoternes størrelse, også ved depleterede og fyldte depoter, og er mere stabilt end de andre hyppigt anvendte mål. Et andet spørgsmål er, om det er et højt indtag af jern eller store jerndepoter, som udgør en risiko for hjerte-karsygdom. Et finsk studie, hvor kostindtaget af jern blev vurderet ved en 4-dages kostregistrering, fandt at jernindtaget var positivt associeret med risiko for myokardieinfarkt. Risikoen steg med 5% for hver mg øgning i dagligt jernindtag (Salonen *et al.* 1992). I et canadisk studie var man derimod ikke i stand til at påvise denne sammenhæng (Baer *et al.* 1994).

Ascherio *et al.* (1994) fandt i et større amerikansk studie med bedre kostregistrering ingen sammenhæng mellem indtaget af ikke-hæmjern fra såvel kost som kosttilskud og hjerte-karsygdom. På den anden side fandt man, at hæmjern (fortrinsvis fra de røde kødtyper) var forbundet med øget risiko for myokardieinfarkt. Forfatterne peger selv på, at man ikke kan udelukke årsagsforvekslende faktorer, men påpeger at det formentligt er vigtigt at skelne imellem hæmjern og ikke-hæmjern, idet optagelsen af ikke-hæmjern er bedre reguleret i forhold til kroppens behov.

En nyere opgørelse baseret på NHANES II kunne ikke påvise sikre, konsistente sammenhænge mellem ferritin og kardiovaskulær og total dødelighed (Sempos *et al.* 2000). Et iransk case-referent studie fandt derimod, at ferritin ikke var associeret til præmatur koronarstenose hos kvinder, men derimod hos mænd, og stærkest hos mænd med type 2 diabetes (Haidari *et al.* 2001).

Alle disse studier indebærer i deres design en væsentlig risiko for årsagsforveksling. Dette understeges af et studie af sammenhængen mellem brug af aspirin og koncentrationen af ferritin i serum (Fleming *et al.* 2001). Da serum-ferritin er en akut faseaktant, som øges af inflammation og sænkes af antiinflammatoriske stoffer såsom acetylsalicylsyre (aspirin), kunne man forestille sig, at den hyppigere brug af aspirin hos personer med høj risiko for hjerte-karsygdom og hos hjertepatienter sænker ferritin. Dette studie fandt faktisk, at aspirinbrugere havde lavere ferritin end ikke-brugere, også efter at der var justeret for en række faktorer som alder, BMI, rygning *etc.* Sammenhængen understreger hvor vanskeligt, eller rettere umuligt, det kan være at påvise årsagssammenhænge ved observerende studier.

Tungt på vægtskålen imod en betydning af jerndepoters størrelse for hjerte-karsygdom taler et større studie af 38.244 mænd, hvor man sammenlignede bloddonorer med ikke donorer (Ascherio *et al.* 2001). På trods af at bloddonorer fandtes at have lavere ferritin end ikke-donorer, havde de ikke lavere risiko for myokardieinfarkt eller hjerte-kardød end ikke-donorer.

Cancer

Det er velkendt, at patienter med levercirrhose som følge af hæmokromatose har en øget risiko for at udvikle levercancer (hepatocellulært karcinom) (Powell 1970). Adskillige epidemiologiske studier har fundet en positiv association imellem mål for jernstatus og udviklingen af cancer. Andre studier har imidlertid ikke været i stand til at påvise en sammenhæng, og endelig har flere af de positive studier ikke været i stand til at tage højde for årsagsforveksling forårsaget af f.eks. tobaksrygning.

Nelson *et al.* (1994) rapporterede en positiv association imellem serum-ferritin og adenomer i tyktarmen i et case-referent studie. I dette arbejde fandtes, at sammenhængen var uafhængig af andre risikofaktorer som alder, køn, tobaksrygning og alkoholindtag. I et efterfølgende studie af heterozygote bærere af genet for hæmokromatose fandtes denne gruppe at have en let øget risiko for tyktarms- og endetarmskræft, mavekræft og blodkræft.

En grundig gennemgang konkluderer, at selvom man har kunnet påvise en positiv association imellem indtaget af rødt kød og risikoen for tyktarmskræft, er det uklart, hvorvidt det skyldtes jernindholdet (Ascherio & Willett 1996). Det påpeges endvidere, at de fleste studier har været for små, med for få tilfælde af cancer og med utilstrækkelig måling af jernstatus. Dermed har studierne haft for lille statistisk styrke til at påvise en sammenhæng mellem jernstatus og cancerisiko. Det konkluderes, at der er behov for stærkere dokumentation, før man kan afvise hypotesen, at større jerndepoter øger risikoen for cancer.

Er der behov for øget jernindtag i den danske befolkning?

Af den omfattende gennemgang af jernstatus i den danske befolkning følger, at jernmangel ses hos 2-15% af drengene i 12-14-års alderen, hvorefter andelen af drenge med jernmangel falder, og hos voksne mænd har mindre end 1% jernmangel. Blandt piger stiger andelen med jernmangel fra ca. 15% til ca. 20% i perioden fra 12- til 17-års alderen, og hos voksne fertile kvinder er den knapt 20%, mens omkring 40% har lav jernstatus. Omkring 1% af postmenopausale kvinder har jernmangel. Blandt gravide kvinder udvikler 50% af dem, der ikke tager jerntilskud, jernmangel.

Jernoverskud findes hos op til 22% af mændene og op til 6% af kvinderne.

En stor andel af de fertile kvinder samt de unge drenge og piger vil derfor sandsynligvis have gavn af et øget jernindtag, mens mændene og en mindre gruppe kvinder kan have skade af at få mere jern. Gravide bør tage tilskud efter Sundhedsstyrelsens retningslinier. Derudover har bloddonorer større behov for jern end ikke-donorer.

Hvordan kan jerntilførslen i relevante grupper øges?

Kostændringer

Ved hjælp af en gunstig sammensat kost kan jerntilførslen øges betydeligt. Eksperimentelle studier og modelberegninger viser, at en kost med høj jerntilgængelighed og højt jernindhold øger jerntilførslen. En sådan kost er karakteriseret ved et højt indtag af kød, fisk og fjerkræ til så mange måltider som muligt og tillige højt indtag af C-vitaminrige levnedsmidler, ingen te/kaffe til de mest jernholdige måltider (typisk frokost og aften) samt indtag af grove kornprodukter med lavt fytinsyreindhold, fx surdejsfermenteret brød eller brød med iblødsatte kerner. På nuværende tidspunkt har man ikke tilstrækkelig viden til at fastsætte meget konkrete anbefalinger, fx hvilke doser af kød og C-vitaminrige levnedsmidler der kræves, og hvor tit man skal indtage dem for at opnå forbedret jernstatus på sigt, men ovenstående må betragtes som fornuftige retningslinier, der vil kunne vedligeholde jernstatus hos de fleste. En sådan kost er imidlertid ikke tilstrækkelig til at rette op på en dårlig jernstatus, specielt ikke ved anæmi.

Jerntilskud

Kosttilskud er en enkel og effektiv måde at øge indtaget af et specifikt næringsstof på i en afgrænset gruppe. De ca. 40% af de fertile kvinder, der har lav jernstatus eller jernmangel, vil have gavn af et jerntilskud. Problemet er imidlertid at finde de nævnte 40% kvinder med lav jernstatus eller jernmangel. En af løsningerne kunne være, at alle fertile kvinder får målt deres jernstatus (serum-ferritin), og om nødvendigt anbefales tilskud. På denne måde bliver det kun de, som har behov for jern, der anbefales tilskud, og budskabet kommer ud til hele gruppen. Det er dog uafklaret, hvordan og hvornår denne måling af jernstatus skal finde sted. Målingen bør sandsynligvis udføres mellem 20- og 30-års alderen, efter at væksten er ophørt, og jernsta-

tus har nået et for den enkelte kvinde stabilt niveau. Formentlig er det tilstrækkeligt med én måling i løbet af den fertile alder, så kvinden kan få oplysning, om hun hører til gruppen med lavt ferritin ($\leq 30 \mu\text{g/l}$), ”normalt” ferritin ($30\text{-}300 \mu\text{g/l}$) eller højt ferritin ($>300 \mu\text{g/l}$).

Findes jernmangel uden anæmi anbefales et kosttilskud med jern. Kosttilskud må kun indeholde op til 27 mg jern/tablet. Et jerntilskud på median 18 mg ferrojern/dag kan helt forebygge jernmangelanæmi hos fertile kvinder, mens kvinder der ikke tager tilskud har en hyppighed af jernmangelanæmi på omkring 3,5%. Risikoen for interaktion med andre næringsstoffer er lavere end fra større doser, specielt hvis tilskuddet indtages til et måltid. Bivirkninger skulle også være begrænsede. Jerntilskud i den nævnte mængde skulle være tilstrækkeligt til at forbedre jernstatus hos de fleste personer med lav jernstatus uden anæmi, men ikke hos alle. Det er derfor vigtigt at følge op på effekten af jerntilskuddet og om nødvendigt anbefale et højdosispræparat. Højdosispræparater skal også anbefales personer med anæmi.

Berigelse

Det er dansk praksis kun at tillade berigelse af levnedsmidler, hvis tilsætningen er ernæringsmæssig relevant. Man følger her Codex Alimentarius' principper for tilsætning af essentielle næringsstoffer til levnedsmidler. Det betyder, at tilsætning af fx jern kun vil kunne accepteres, hvis det må formodes at kunne afhjælpe en påvist mangel eller forebygge en sandsynlig mangelfuld tilførsel af jern hos en betydelig del af befolkningen og tilsætningen ikke vil skade andre grupper, som allerede får tilstrækkelig jern. Ved vurderingen lægges vægt på om de udvalgte levnedsmidler er egnede til berigelse, dvs. er et sundt basislevnedsmiddel, der spises af målgruppen, samt at biotilgængeligheden af det tilsatte næringsstof er i orden. I forbindelse med overvejelser om berigelse tages der også stilling til, om der er andre muligheder for at øge målgruppens indtag, og hvorledes effekten af et øget indtag kan evalueres.

De grupper, som har mangelfuld tilførsel af jern, må siges at være betydelige, men der mangler studier til dokumentation for en effekt af jernberigelse. Der bør derfor foreligge undersøgelser over biotilgængeligheden af jernet i de berigede produkter, inden berigelse kan komme på tale. Hvis myndighederne beslutter at anbefale berigelse, skal der udarbejdes en positivliste over hvilke produkter, der kan eller skal tilsættes jern og hvilke jernforbindelser, der må anvendes.

Rent fagligt er der desuden flere fordele ved berigelse, fordi man her får jernet sammen med maden. Dette nedsætter risikoen for interaktioner med andre næringsstoffer samt for dannelse af frie radikaler lokalt i tarmen, hvilket er vist at forekomme ned til 19 mg jern/dag (og muligvis fra endnu lavere doser) fra jerntabletter.

Arbejdsgruppen mener ikke, en generel berigelse er en brugbar løsning, idet alle kan blive berørt, både de, som har behov for øget jerntilførsel, og de, som ikke har behov for øget tilførsel. Det kan ikke udelukkes, at jernberigelse kan være skadelig for personer, som har hæmokromatose eller store jerndepoter af anden årsag. Da det sandsynligvis drejer sig om relativt mange (det anslås, at maksimalt 0,5% af den danske befolkning er homozygot for hæmokromatose), er det væsentligt at sikre sig, at jernberigelse ikke vil være et problem for disse, før en eventuel generel berigelse indføres.

En anden mulighed vil være at målrette berigelsen mod risikogrupperne. Dette kan gøres ved at berige et eller flere produkter, som spises ofte af målgrupperne (dvs. teenagere og fertile kvinder), og kun sjældent af personer i risiko for jernoverskud (dvs. mænd og kvinder efter overgangsalderen). Der er dog ikke noget godt bud på, hvilke(t) produkter, der i givet fald kan være tale om. Endelig kunne løsningen være, at forbrugerne kunne vælge mellem berigede og ikke-berigede levnedsmidler med tydelig mærkning på de pågældende produkter.

Behov for viden

Punkterne er *ikke* opstillet i prioriteret rækkefølge.

1. Der er behov for en regelmæssig evaluering af jernstatus i befolkningen, fx hvert 10. år.
2. Hvordan opsporer man nemmest og billigst fertile kvinder med lav jernstatus og jernmangel?
3. Betydningen af lav jernstatus, herunder specielt jernmangel (uden anæmi), hos fertile kvinder for helbred og livskvalitet?
4. Der er behov for en epidemiologisk evaluering af jernstatus hos småbørn og skolebørn samt yngre kvinder. Hvor hyppig er lav jernstatus og jernmangel? Er der behov for intervention med jerntilskud til børn og yngre kvinder med lav jernstatus?
5. Hvad betyder jernstatus, herunder specielt jernmangel, for den psykomotoriske udvikling hos spædbørn, småbørn, og skolebørn?
6. Hvorfor udvikler en vis fraktion af mænd og postmenopausale kvinder tiltagende jernoverskud med alderen?
7. Hvilke sundhedsmæssige aspekter er der ved moderat jernoverskud? Specielt sammenhængen med hjerte-karsygdomme og cancer ønskes belyst.
8. Effekten af jernberigelse af forskellige levnedsmidler, herunder anvendelse af andre jernforbindelser/doser/levnedsmidler end hidtil samt disses biotilgængelighed.
9. Biotilgængelighed af jern fra forskellige typer jerntilskud.
10. Betydning af kostændringer for jernstatus hos risikogrupper, herunder især fastsættelse af kvantitativt realistiske indtag af levnedsmidler for forbedring af jernstatus. Desuden sammenligning af effekten af kostændringer og jerntilskud på jernstatus.
11. Er det muligt at opretholde jernstatus på lav-dosis jernpræparater i forskellige risikogrupper – dosis-responsstudier.
12. Interaktionen mellem absorptionen af jern og andre livsvigtige divalente kationer ønskes belyst. Har personer med jernoverskud mangel på andre divalente kationer? Hvordan er absorptionen af de forskellige essentielle mineraler fra multivitamin-mineral tabletter? Hæmmer det relativt store jernindhold optagelsen af de øvrige spormetaller? Bør jerntilskud gives separat? Bør der gives zinktilskud sammen med jern til børn og gravide?
13. Hvor hyppig er forekomsten af hæmokromatose? (screening af befolkningen)
14. Arvelig hæmokromatose. Betydningen af homozygoti og heterozygoti for hyppigheden af iskæmisk hjertesygdom og cancer.
15. Er et tilskud på 27 mg jern/dag gennem hele graviditeten tilstrækkeligt til at sikre optimale jerndepoter?
16. Der er behov for studier, der beskriver jernstatus og forekomsten af jernmangel i alderen fra 9 til 24 måneder hos danske børn.
17. Der er behov for at undersøge effekten af jerndråber, der gives til mature børn i første leveår. I hvor stor udstrækning bliver det givet, når det er indiceret, og hvilken effekt har det på jernstatus og vækst?
18. Der er behov for at tage anbefalingerne omkring forebyggelse af jernmangel i første leveår op til revurdering.
19. Der er et behov for at undersøge hyppigheden af jernmangel hos præmature børn mod slutningen af første leveår samt at revurdere jernprofylaksen.

Konklusion og anbefalinger

I kommissoriet lægges op til besvarelse af en række spørgsmål. Svarene udgør konklusion og anbefalinger. Arbejdsgruppen har således taget stilling til følgende spørgsmål:

Er der behov for en generel øgning af befolkningens jernindtag? Er der behov for en øgning af jernindtaget i grupper af befolkningen? I bekræftende fald hvordan kan jernindtaget da mest hensigtsmæssigt øges?

Arbejdsgruppen konkluderer, at der ikke er behov for en generel øgning af befolkningens jernindtag. Arbejdsgruppen har ved brug af oplysninger om indtag af jern og jernstatus i den danske befolkning identificeret følgende risikogrupper: gravide, spædbørn, teenagere, fertile kvinder og bloddonorer.

Gravide

Der kræves et jerndepot på ca. 500 mg (svarende til serum-ferritin 70 µg/l) for at gennemføre en graviditet, uden at det resulterer i jernmangel hos kvinden. Ca. 75-80% af danske kvinder har mindre jerndepoter, end der kræves for at gennemføre en graviditet. Derfor har myndighederne hidtil anbefalet jerntilskud til alle gravide senest fra 20. graviditetsuge. Arbejdsgruppen finder imidlertid at jerntilskud bør begrænses til de kvinder, der har behov for det. Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at alle kvinder får målt serum-ferritin ved første graviditetsbesøg hos lægen. Hvis serum-ferritin er <70 µg/l anbefales et jerntilskud på 50-70 mg/dag senest fra 20. graviditetsuge. Gruppen vurderer at tilskuddet muligvis kan sættes ned til 40 mg/dag, men ændringen afventer dokumentation.

Begrundelsen for at friholde de ca. 20-25% af danske kvinder med tilstrækkelige jerndepoter for jerntilskud er, at jern interfererer med andre divalente ioner i kosten og kan hæmme optagelsen af andre mineraler som fx zink. Desuden er der usikkerhed om den langsigtede toksicitet som følge af jerns medvirken til dannelse af frie radikaler. Ved at teste alle gravide kvinders jernstatus vil man tillige finde de ca. 0,3% af kvinderne med store jerndepoter (hæmokromatose), som kan tage skade af jerntilskud, samt identificere kvinder med meget små jerndepoter, der også efter graviditeten har behov for jerntilskud.

Spædbørn

Raske, mature spædbørn fødes med jerndepoter, der rækker til det første halve leveår. Herefter vil der være behov for jerntilførsel gennem kosten. I 6-12-måneders alderen er barnet ved at overgå fra amning til anden ernæring og derfor i en sårbar periode, når det gælder tilførslen af jern. Samtidig er barnet fortsat i hurtig vækst, hvortil der kræves jern. Amning vil ikke ud over 6 måneder kunne dække barnets jernbehov. Indholdet af jern i konsummælk er lavt, og det optages dårligt. Modermælkserstatning er oftest tilsat jern, som optages rimeligt godt. Behovet for jerntilskud er således helt afhængigt af, hvilken mælketype barnet får. Det er usikkert i hvilken udstrækning overgangskosten kan dække jernbehovet.

Teenagere

Angående teenagere så skyldes den negative jernbalance i puberteten som regel den hurtige vækst og for pigernes vedkommende starten på menstruationerne. Den negative jernbalance hos teenage-drengene er imidlertid forbigående og stopper, når vækstspurten er forbi, hvorefter drengene hurtigt opnår positiv jernbalance. Der er derfor ikke grundlag for at anbefale jerntilskud til drengene. For teenage-pigerne ophører jernmanglen ikke efter vækstspurten, og arbejdsgruppen anbefaler, at pigerne tager et kosttilskud med jern (fx i form af en vitamin/mineral pille) ved påvist jernmangel (serum-ferritin $\leq 30 \mu\text{g/l}$). Omkring 15% af de unge piger har jernmangel, og det er vigtigt at komme det problem til livs. Jern bør dog kun gives på indikation. Mistanke om jernmangel fås fx ved hurtig vækst, træthed, hyppige infektioner, langvarige menstruationer og dårlig kost med lavt kødindhold eller vegetarkost. Læger og andet sundhedspersonale bør være opmærksomme på symptomer på jernmangel, især sundhedsplejersker ved deres sundhedssamtaler med skoleelever og kommunallægerne ved 15-års undersøgelsen.

Fertile kvinder

Omkring 40% af fertile kvinder har små eller manglende jerndepoter (serum-ferritin $\leq 30 \mu\text{g/l}$) og minimum 3-4% har jernmangelanæmi. Denne gruppe bør identificeres og anbefales kostomlægning eller jerntilskud. Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at de praktiserende læger er opmærksomme på forekomsten af jernmangel og på vid indikation foretager en måling af serum-ferritin, når deres kvindelige patienter i starten af 20'erne kommer til lægen af anden årsag. En særlig udsat gruppe er kvinder med kraftige og langvarige menstruationer af mere end 4 dages varighed, herunder kvinder, der anvender spiral. Er jernstatus lav (serum-ferritin $\leq 30 \mu\text{g/l}$) anbefales kosttilskud med jern og der bør følges op efter ½-1 år. En måling af jernstatus (serum-ferritin) hos en ung kvinde vil i øvrigt have den fordel, at man én gang for alle kan fastslå om kvinden hører til i gruppen af lav, middel eller høj jernstatus og kan indrette sin rådgivning om kost eller jerntilskud herefter.

Bloddonorer

Bloddonorer bør have målt serum-ferritin (jernstatus) på transfusionscentrene. På den måde vil man kunne udpege de donorer, der kan tåle at blive tappet hyppigere og identificere de donorer, der har faldende jerndepoter og jernmangel. Er serum-ferritin lav ($\leq 30 \mu\text{g/l}$) bør donorerne have udleveret jerntabletter eller alternativt anbefales at tage kosttilskud med jern. Jern dosis bør afstemmes efter graden af jernmangel.

Hvad er fordele og ulemper ved de forskellige metoder til at øge jernindtaget (fx kostrådgivning, berigelse, kosttilskud), og hvilket niveau skal indtaget i givet fald øges til?

En gunstigt sammensat kost vil kunne vedligeholde jernstatus hos de fleste, men er ikke tilstrækkelig til at rette op på en dårlig jernstatus, specielt ved anæmi. Der mangler endnu viden til at fastsætte mere kvantitative retningslinier.

Berigelse af levnedsmidler med jern vil være vanskelig at gennemføre på en effektiv måde med den nuværende viden, undtagen når det gælder modermælkserstatninger og industrielt fremstillet børnemad. Primært mangler der viden om effekten af diverse berigede produkter,

og dertil kommer, at det er vanskeligt at berige levnedsmidler, som kun målgrupperne indtager.

Kosttilskud med jern er en enkel og effektiv måde at øge jernindtaget i en afgrænset gruppe af befolkningen. Nogle teenagere og de ca. 40% af de fertile kvinder, som har lav jernstatus eller jernmangel, vil have gavn af et lavdosis kosttilskud med jern (fx 27 mg jern/dag).

Er der risiko ved at øge jernindtaget i befolkningen generelt eller hos afgrænsede grupper?

Jernstofs-kiftet er velreguleret hos størstedelen af befolkningen, som i princippet ikke vil tage skade af et øget jernindtag. Imidlertid har omkring 0,5% af den danske befolkning den arvelige defekt i jernstofs-kiftet, der kaldes h mokr matose, som fører til jernophobning i kroppen med risiko for udvikling af organskader. Omkring en tredjedel af de personer, der har mutationen på det ene kromosom, dvs. i heterozygot form, har en let øget jernabsorption og et moderat jernoverskud, men udvikler ikke massivt jernoverskud med organskader. Jernoverskud findes hos op til 22% af mændene og 6% af kvinderne. Med den nuværende viden kan det ikke udelukkes, at en høj jernstatus kan have negative konsekvenser for helbredet.

Hvordan følges mest hensigtsmæssigt op på det foreslåede initiativ?

Arbejdsgruppen anbefaler at jernstatus hos de ovenfor nævnte risikogrupper følges bl.a. gennem måling af serum-ferritin på vide indikationer. Desuden har arbejdsgruppen opstillet en række punkter, hvor der er øget behov for viden om befolkningens jernstatus og hvorledes denne kan påvirkes.

Summary

Iron is an important nutrient found in a number of foods. Rich sources are meat, offal and fish, cereals and many vegetables. Iron deficiency is the most common nutrient deficiency, both in western and in developing countries. Iron deficiency can be the result of low iron intake or low iron bioavailability, or increased iron loss in blood.

Usually only a minor part (1-10%) of the dietary iron is absorbed. The absorption is to some extent dependent on the iron status of the body, but a number of factors determine how much iron is absorbed. Beside the body's iron status and physiological needs these factors are the chemical form of iron, the level of iron in the diet, and a number of substances in the diet that interfere (enhance or decrease) with the iron absorption. Due to the mechanisms involved in the regulation of iron absorption, a high *natural* dietary iron content does not result in iron overload of the body unless haemochromatosis, an inherited defect in iron metabolism, is present. Long-term intake of high doses of iron as iron *supplements*, however, may lead to iron overload.

To cover the daily need for absorbed iron, the dietary iron intake should be 10-18 mg/day. Dietary surveys have shown that especially girls and fertile women have an insufficient iron intake. Several methods for determination of iron status exist. Haemoglobin is a useful to determine iron deficiency anaemia and serum ferritin for the estimation of the size of iron stores.

Many teenage girls (around 15%) and pre-menopausal women (up to 40%) as well as many pregnant women (75-80%) have low or depleted iron stores and need supplementation with iron. The working group recommends that in case of suspicion of low iron status/iron depletion, especially among teenage girls and young women, serum ferritin should be measured. It is recommended that girls and pre-menopausal women with serum ferritin ≤ 30 $\mu\text{g/l}$ take an iron supplement (e.g. 27 mg/day). All pregnant women should have their iron status measured at first pregnancy visit to their medical doctor. An iron store of approximately 500 mg (corresponding to ≤ 70 $\mu\text{g/l}$) is required to go through pregnancy without becoming iron deficient. Pregnant women with serum ferritin < 70 $\mu\text{g/l}$ are recommended to take 50-70 mg iron/day at latest from 20th week of gestation.

Babies aged 6-12 months who do not consume at least 400 ml iron fortified formula/day are recommended 8-9 mg iron/day in liquid form. Due to rapid growth up to 15% of teenage boys have low iron status, but as they mature they catch up easily, and low iron status is very rare among adult men. Therefore no recommendations are made for these groups. Blood donors should have their iron status tested. If serum ferritin ≤ 30 $\mu\text{g/l}$, supplementation with iron is recommended.

High iron status, i.e. serum ferritin > 300 $\mu\text{g/l}$, is more common among men than among women and increases with age in both sexes. In elderly men around 22% have high iron status while this is found in 6% of elderly women. Haemochromatosis is an inherited disorder lead-

ing to moderate iron overload in heterozygotes and massive iron overload in homozygotes (approximately 1 in 200 in Denmark).

An increased risk of coronary heart disease or cancer associated with high iron intake and status has not been conclusively established.

Iron status can be increased through dietary changes (increased intake of meat and foods rich in vitamin C, and a decreased intake of coffee and tea, and foods with high phytic acid level) or by ingestion of iron supplements or iron-fortified foods. The working group recommends iron supplements for persons with low iron status or iron deficiency, as dietary changes are probably only able to *maintain* adequate iron status in most people but not to *restore* depleted iron stores.

It is concluded that there is no need for a general increase in iron intake in the Danish population. Therefore, based on present knowledge of iron metabolism in combination with knowledge of iron status among subgroups of the Danish population, iron fortification of foods is not recommended. It is more relevant to identify persons with low iron status/iron deficiency and to recommend these people to increase their iron intake by changing their diet or to take iron supplements.

Referencer

Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HN, Michaelsen KF, Micheli J-L, Rigo J, Szajewska H, Weaver LT. Iron metabolism and needs in early childhood: Do we know enough? A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:337-345.

Akesson A, Berglund M, Schutz A Bjellerup P, Bremme K, Vahter M. Cadmium exposure in pregnancy and lactation in relation to iron status. *Am J Public Health* 2002;92:284-287.

Allen LH. Pregnancy and iron deficiency: Unresolved issues. *Nutr Rev* 1997;55:91-101.

Andersen NL, Fagt S, Groth MV, Hartkopp HB, Møller A, Ovesen L & Warming DL. Dan-skernes Kostvaner 1995. Publikation nr. 235, Levnedsmiddelstyrelsen 1996.

Aronow WS, Ahn C. Three-year follow-up shows no association of serum ferritin levels with incidence of new coronary events in 577 persons aged ≥ 62 years. *Am J Cardiol* 1996;78:678-679.

Ascherio A, Willett WC. Epidemiological studies relating iron to coronary heart disease and cancer. I: Hallberg L, Asp N-G, eds. Iron nutrition in health and disease. John Libbey & Company Ltd., London, 1996:303-310.

Ascherio A, Willett, WC, Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ. Dietary iron intake and risk of coronary heart disease among men. *Circulation* 1994;89:969-974.

Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Willett WC, Stampfer MJ. Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2001;103:52-57.

Baer DM, Tekawa IS, Hurley LB. Iron stores are not associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89:1915-1918.

Ballot DE, MacPhail AP, Bothwell TH, Gillooly M, Mayet FG. Fortification of curry powder with Na(III)EDTE in an iron-deficient population: report of a controlled iron-fortification trial. *Am J Clin Nutr* 1989;49:162-169.

Bassett ML, Halliday J, Powell LW. Value of hepatic iron measurement in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986;6:24-29.

Berger J, Aguayo VM, Tellez W, Lujan C, Traissac P, San Miguel JL. Weekly iron supplementation is as effective as 5 day per week iron supplementation in Bolivian school children living at high altitude. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:381-386.

Bergman EL, Fredlund K, Reinikainen P, Sandberg AS. Hydrothermal processing of barley (cv Blenheim): optimisation of phytate degradation and increase of free myo-inositol. *J Cereal Sci* 1999;29:261-272.

Björn-Rasmussen E, Hallberg L. Effects of animal proteins in the absorption of food iron in man. *Nutr & Metabol* 1979;23:192-202.

Borch-Johnsen B, Meltzer HM, Stenberg V, Reinskov T, Trygg K. Bioavailability of daily low dose iron supplements in menstruating women with low iron stores. *Eur J Clin Nutr* 1990;44:29-34.

Bothwell TH. Iron fortification with special reference to the role of iron EDTA. *Arch Lati-noam Nutr* 1999;49 suppl 2:23S-33S.

Bothwell TH, Finch CA. Iron metabolism. Boston: Little, Brown and Company, 1962.

Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA. Iron metabolism in man. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1979.

Brise H, Hallberg L. Absorbability of different iron compounds. *Acta Med Scand* 1962a;171, suppl 376:23-37.

Brise H, Hallberg L. Effect of succinic acid on iron absorption. *Acta Med Scand* 1962b;171, suppl 376:59-73.

Brise H, Hallberg L. Effect of ascorbic acid on iron absorption. *Acta Med Scand* 1962c;171, suppl 376:51-58.

Brock JH. Iron and the immune system. I: Bullen JJ, Griffiths E, eds. Iron and infection, molecular, physiological and clinical aspects. John Wiley & Sons, New York 1999:289-325.

Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996;348:992-996.

Bunker VW, Lawson MS, Delves HT, Clayton BW. The intake and excretion of lead and cadmium by the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984;39:803-808.

Bæch SB, Hansen M, Bukhave K, Jensen M, Sørensen SS, Kristensen L, Purslow PP, Skibsted LH, Sandström B. Nonheme iron absorption from a phytate rich meal is enhanced by addition of small amounts of pork meat. *Am J Clin Nutr*, i trykken.

Carriaga MT, Skikne S, Finley B, Cutler B, Cook JD. Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1077-1081.

Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG, Parmley RT. Intestinal iron absorption and hemochromatosis. I: Barton JC, Edwards CQ, eds. Hemochromatosis. Genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment. Cambridge University Press, Cambridge 2000:118-130.

Cook JD, Monsen ER. Vitamin C, the common cold, and iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1977;30:235-241.

Cook JD, Layrisse M, Martinez-Torres C, Walker R, Monsen E, Finch CA. Food iron absorption measured by an extrinsic tag. *J Clin Invest* 1972;1:805-815.

Cook JD, Dassenko SA, Lynch SR. Assessment of the role of nonheme-iron availability in iron balance. *Am J Clin Nutr* 1991;54:717-722.

Danesh J, Appleby P. Coronary heart disease and iron status: meta-analyses of prospective studies. *Circulation* 1999;99:852-854.

Dansk Lægemiddelstatistik. Lægemiddelforbruget i Danmark 1991. København 1992.

Davidsson L, Almgren A, Sandstrom B, Hurrell RF. Zinc absorption in adult humans: the effect of iron fortification. *Br J Nutr* 1995;74:417-425.

Dawson EB, Albers J, McGanity WJ. Serum zinc changes due to iron supplementation in teen-age pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1989;50:848-852.

Dawson-Hughes B, Seligson FH, Hughes VA. Effects of calcium carbonate and hydroxyapatite on zinc and iron retention in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1986;44:83-88.

Disler PB, Lynch SR, Charlton RW, Torrance JD, Bothwell TH, Walter RB, Mayet F. The effect of tea on iron absorption. *Gut* 1975;16:193-200.

Domellöf M. Iron requirements of term, breast-fed infants: a study in Sweden and Honduras. Umeå University, medical dissertations, new series No 759, Umeå 2001.

Ekman M, Reizenstein P. Comparative absorption of ferrous and heme-iron with meals in normal and iron deficient subjects. *Z Ernährungswiss* 1993;32:67-70.

Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard B-G, Larsen L-E, Appleyard M, Frandsen M, Petersen P, Schlichting P, Saermark T, Tybjaerg-Hansen A, Birgens H. Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet* 2001;358:1405-1409.

Engelmann M, Sandström B, Michaelsen KF. Meat intake and iron status in late infancy: an intervention study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:26-33.

Eskeland E, Malterud K, Ulvik RJ, Hunskaar S. Iron supplementation in pregnancy: is less enough? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:822-828.

Fairbanks V. Hemochromatosis: population genetics. I: Barton JC, Edwards CQ, eds. Hemochromatosis. Genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment. Cambridge University Press, Cambridge 2000:42-50.

Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A. A novel MCH class-I like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nature Genet* 1996;13:399-408.

Flanagan PR, McLellan JS, Haist J, Cherian G, Chamberlain MJ, Valberg LS. Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 1978;74:841-846.

Fleming DJ, Jacques PF, Massaaro JM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Wood RJ. Aspirin intake and the use of serum ferritin as measure of iron status. *Am J Clin Nutr* 2001;74:219-226.

Fogelholm M, Suominen M, Rita H. Effects of low-dose iron supplementation in women with low serum ferritin concentration. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:753-756.

Freeman VE, Mulder J, van't Hof MA, Hoey HM, Gibney MJ. A longitudinal study of iron status in children at 12, 24, and 36 months. *Public Health Nutr* 1998;1:93-100.

Frey GH, Krider DW. Serum ferritin and myocardial infarct. *WV Med J* 1994;90:13-15.

Fuchs VE, DeWier M, Hutchinson S, Sundeen M, Schwartz S, Suskind R. Gastrointestinal blood loss in older infants: impact of cow milk versus formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:4-9.

Galan P, Wainer R, De Benaze C, Hercberg S. Prevention de l'anemie ferriprive au cours de la grossesse: effet de la supplementation precoce en fer. I: Hercberg S, Galan P, Dupin H, eds. Recent knowlegde on iron and folate deficiencies in the World. INSERM, Paris 1990:615-621.

Garby L & Areekul S. Iron supplementation in Thai fish-sauce. *Ann Tropical Med Parasitol* 1974;68:467-476.

Gillebaud J, Bonner J, Morehead J, Matthews A. Menstrual blood loss with intrauterine devices. *Lancet* 1976;1:387-390.

Gleerup A, Rossander HL, Gramatkovski E, Hallberg L. Iron absorption from the whole diet: comparison of the effect of two different distributions of daily calcium intake. *Am J Clin Nutr* 1995;61:97-104.

Green R, Charlton RN, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B. Body iron excretion in man. A collaborative study. *Am J Med* 1968;45:336-353.

Grønþæk KE, Milman N, Skødt V. Præklinisk hereditær hæmokromatose. Er der behov for profylaktisk screening? Ugeskr Læg 1995;157:4249-4250.

Haidari M, Javadi E, Sanati A, Hajilooi M, Ghanbili J. Association of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. Clin Chem 2001;47:1666-1672.

Hallberg L. Hemejärn – orationell och dyr profylax – och terapiform. Läkertidningen 1980;77:2081-2083.

Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. Ann Rev Nutr 1981;1:123-147.

Hallberg L. Iron absorption from diet and tablets. Scand J Nutr 1995;38:20-26.

Hallberg L, Rossander HL. Effect of different drinks on the absorption of non-haem iron from composite meals. Hum Nutr: Appl Nutr 1982;36A:116-123.

Hallberg L, Sölvell L. Succinic acid as absorption promotor in iron tablets – Absorption and side-effect studies. Acta Med Scand 1966;179, suppl 459:23-35.

Hallberg L, Sölvell L. Absorption of hemoglobin iron in man. Acta Med Scand 1967;181:335-354.

Hallberg L, Hulthén L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. Am J Clin Nutr 2000;71:1147-1160.

Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss - a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. Acta Obstet Gynecol Scand 1966a;45:320-351.

Hallberg L, Sölvell L, Brise H. Search for substances promoting the absorption of iron - Studies on absorption and side-effects. Acta Med Scand 1966b;179, suppl. 459:11-21.

Hallberg L, Ryttinger L, Sölvell L. Side-effects of oral iron therapy – A double blind study of different iron compounds in tablet form. Acta Med Scand 1966c:459 suppl. 1:3-10.

Hallberg L, Högdahl A-M, Nilsson L, Rybo G. Variation in iron loss in women. In Occurrence, causes and prevention of nutritional anaemias. Symposia of the Swedish Nutrition Foundation VI. Almqvist & Wiksell, Stockholm 1968:115-120.

Hallberg L, Björn-Rasmussen E, Howard L, Rossander L. Dietary heme iron absorption. A discussion of possible mechanisms for the absorption-promoting effect of meat and for the regulation of iron absorption. Scand J Gastroenterol 1979;14:769-779.

- Hallberg L, Brune M, Rossander L. Effect of ascorbic acid on iron absorption from different types of meal. Studies with ascorbic-acid-rich foods and synthetic ascorbic acid given in different amounts with different meals. *Hum Nutr: Clin Nutr* 1986;40:97-113.
- Hallberg L, Brune M, Rossander L. Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate. *Am J Clin Nutr* 1989;49:140-144.
- Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg A-S, Rossander-Hulthén L. Calcium: Effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1991;53:112-119.
- Hambidge KM, Krebs NF, Sibley L, English J. Acute effects of iron therapy on zinc status during pregnancy. *ObstetGynecol* 1987;70:593-596.
- Hansen M, Bügel SH, Sandström B 2001. Ændring i jernstatus hos yngre kvinder ved indtag af lav-dosis jerntilskud. Forskningsinstitut for Human Ernæring. Upublicerede data.
- Hernell O, Lönnerdal B 1996. Iron requirements and prevalence of iron deficiency in term infants during the first 6 months of life. I: Hallberg L, Asp N-G, eds. *Iron nutrition in health and disease*. John Libbey & Company Ltd., London 1996:129-136.
- Hess S, Zimmermann M, Adou P, Torresani T, Hurrell R. Treatment of iron deficiency in goitrous children improves the efficacy of iodised salt in Côte d'Ivoire. *Am J Clin Nutr* 2002;75:743-748..
- Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, Haas JD. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J Appl Physiol* 2000;88:1103-1111.
- Hulthén L, Gramatkovski E, Glerup A, Hallberg L. Iron absorption from the whole diet. Relation to meat composition, iron requirements and iron stores. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:794-808.
- Hurrell RF. Preventing iron deficiency through food fortification. *Nutr Rev* 1997;55:210-222.
- Hurrell RF. *The mineral fortification of foods*. Leatherhead Food RA, Surrey 1999, 315pp.
- Hurrell RF, Lynch SR, Trinidad TP, Dassenko SA, Cook JD. Iron absorption in humans: bovine serum albumin compared with beef muscle and egg white. *Am J Clin Nutr* 1988;47:102-107.
- Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-heme iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr* 1999;81:289-295.
- Hurrell RF, Reddy MB, Burri J, Cook JD. An evaluation of EDTA compounds for iron fortification of cereal-based foods. *Br J Nutr* 2000;84:903-910.

Ilich-Ernst JZ, McKenna AA, Badenhop NE, Clairmont AC, Andon MB, Nahhas RW, Goel P, Matkovic V. Iron status, menarche, and calcium supplementation in adolescent girls. *Am J Clin Nutr* 1998;68:880-887.

Jacob RA, Sandstead HH, Klevay LM, Johnson LK. Utility of serum ferritin as a measure of iron deficiency in normal males undergoing repetitive phlebotomy. *Blood* 1980;56:786-791.

Jørgensen LM, Kirchhoff M, Schultz-Larsen K, Schroll M. Food and nutrient intake in Denmark estimated by 7-days food records. III. Intake of vitamins, minerals and trace elements. *Scand J Nutr* 1992;36:8-11.

Kianfar H, Kimiagar M, Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls. *Intern J Vit Nutr Res* 2000;70:172-177.

Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Circulation* 1997;96:3300-3307.

KnudsenVK, Rasmussen LB, Haraldsdottir J, Ovesen L, Bulow I, Knudsen N, Jørgensen T, Laurberg P, Perrild H. Use of dietary supplements in Denmark is associated with health and former smoking. *Publ Health Nutr* 2002;5:463-468.

Layrisse M, Martinez-Torres C, Roche M. The effect of interaction of various foods on iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1968;21:1175-1183.

Liao Y, Cooper RS, McGee DL. Iron status and coronary heart disease: Negative findings from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:704-712.

Lukaski HC, Hall CB, Nielsen FH. Thermogenesis and thermoregulatory function of iron-deficient women without anemia. *Aviat Space Environ Med* 1990;61:912-920.

Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1999;69:250-255.

Lynch SR. The effect of calcium on iron absorption. *Nutr Res Rev* 2000;13:141-158.

Lønnerdal B. Does a high dietary intake of calcium adversely affect iron status in humans? *Scand J Nutr* 1999;43:82-84.

MacPhail AP, Charlton R, Bothwell TH, Bezwoda WR. Experimental fortificants. I: Clydesdale FM, Weimer KL, eds. *Iron fortification of foods*. Academic Press, New York 1985:55-75.

Magnusson B, Sölvell L, Arvidsson B, Siosteen C. Iron absorption during iron supplementation in blood donors. *Scan J Haematol* 1975;14:337-346.

Magnusson MK, Sigfusson N, Sigvaldason H, Johannesson GM, Magnusson S, Thorgeirsson G. Low iron-binding capacity as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:102-108

Mahaffey KR, Annett JL. Association of erythrocyte protoporphyrin with blood lead level and iron status in the second National Health and Nutritional Examination Survey, 1976-1980. *Environ Res* 1986;41:327-338.

Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Palosuo T, Ehnholm C, Heinonen OP, Frick MH. Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors. *Eur Heart J* 1994;15:1599-1603.

Messer RD, Russo AM, McWhirter WR, Sprangemeyer D, Halliday JW. Serum ferritin in term and preterm infants. *Aust Paediatr J* 1980;16:185-188.

Michaelsen KF, Milman N, Samuelson G. A longitudinal study of iron status in healthy Danish infants: effects of early iron status, growth velocity and dietary factors. *Acta Paediatr Scand* 1995;84:1035-1044.

Michaelsen KF, Weaver L, Branca F, Robertson A. Feeding and nutrition of infants and young children. Guidelines for the WHO European Region with emphasis on the former Soviet countries. WHO Regional Publications, European Series, No. 87, 2000.

Milman N. Iron status markers in hereditary haemochromatosis. Distinction between subjects being homozygous and heterozygous for the haemochromatosis allele. *Eur J Haematol* 1991;47:292-298.

Milman N. Serum ferritin in Danes: Studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. *Int J Hematol* 1996;63:103-135.

Milman N. Hereditær hæmokromatose - nye diagnostiske aspekter. *Ugeskr Læg* 1998;160:255-259.

Milman N. Inheritance of hemochromatosis: family studies. I: Barton JC, Edwards CQ, eds. Hemochromatosis. Genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment. Cambridge University Press, Cambridge 2000:15-41.

Milman N, Ibsen KK. Serum ferritin in Danish children and adolescents. *Scand J Haematol* 1984;33:260-266.

Milman N, Kirchhoff M. Influence of blood donation on iron stores assessed by serum ferritin and haemoglobin in a population survey of 1433 Danish males. *Eur J Haematol* 1991a;47:134-139.

Milman N, Kirchhoff M. Iron stores in 1433, 30- to 60-year-old Danish males. Evaluation by serum ferritin and haemoglobin. *Scand J Clin Lab Invest* 1991b;51:635-641.

- Milman N, Kirchhoff M. The influence of blood donation on iron stores assessed by serum ferritin and hemoglobin in a population survey of 1359 Danish women. *Ann Hematol* 1991c;62:27-32.
- Milman N, Kirchhoff M. Iron stores in 1359, 30- to 60-year-old Danish women: evaluation by serum ferritin and hemoglobin. *Ann Hematol* 1992;64:22-27.
- Milman N, Schultz-Larsen K. Iron stores in 70-year-old Danish men and women. Evaluation in 469 individuals by serum ferritin and haemoglobin. *Aging Clin Exp Res* 1994;6:97-103.
- Milman N, Søndergaard M. Iron stores in male blood donors evaluated by serum ferritin. *Transfusion* 1984;24:464-468.
- Milman N, Cohn J, Pedersen NS. Serum ferritin and iron status of children in the Faroe Islands. *Eur J Pediatr* 1984;142:89-92.
- Milman N, Andersen HC, Pedersen NS. Serum ferritin and iron status in "healthy" elderly individuals. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46:19-26.
- Milman N, Ingerslev J, Graudal N. Serum ferritin and iron status in a Danish population of healthy 85-year-old individuals. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50:77-83.
- Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull* 1991;38:471-476.
- Milman N, Kirchhoff M, Jørgensen T. Iron status markers, serum ferritin and hemoglobin in 1359 Danish women in relation to menstruation, hormonal contraception, parity, and post-menopausal hormone treatment. *Ann Hematol* 1992;65:96-102.
- Milman N, Rosdahl N, Lyhne N, Jørgensen T. Iron status in 883 Danish women aged 35 to 65 years. Relation to menstruation and methods of contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993a;72:601-605.
- Milman N, Heitmann BL, Lyhne N, Rosdahl N, Jensen KH. Iron status in 1113 Danish men and women aged 35 to 65 years. Relation to dietary and supplemental iron intake. *Scand J Nutr* 1993b;37:98-103.
- Milman N, Backer V, Mosfeldt Laursen E, Graudal N, Ibsen KK. Serum ferritin in children and adolescents. Results from population surveys in 1979 and 1986 comprising 1312 individuals. *Eur J Haematol* 1994a;53:16-20.
- Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and newborn infants. Effect of iron supplementation in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994b;73:200-204.

Milman N, Clausen JO, Jordal R. Iron Status in young Danish men and women: a population survey comprising 548 individuals. *Ann Hematol* 1995;70:215-221.

Milman N, Ulrik CS, Graudal N, Jordal R. Iron status in young Danes. Evaluation by serum ferritin and haemoglobin in a population survey of 634 individuals aged 14-23 years. *Eur J Haematol* 1997;58:160-166.

Milman N, Clausen J, Byg K-E. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years. Influence of menstruation, method of contraception, and iron supplementation. *Ann Hematol* 1998;76:13-19.

Milman N, Byg K-E, Ulrik C, Backer V, Graudal N. A longitudinal study of serum ferritin in 319 adolescent Danish boys and girls examined in 1986 and 1992. *Eur J Haematol* 1999a;63:231-238.

Milman N, Ovesen L, Byg K-E, Graudal N. Iron status in Danes updated 1994. I: Prevalence of iron deficiency and iron overload in 1332 men aged 40-70 years. Influence of blood donation, alcohol intake, and iron supplementation. *Ann Hematol* 1999b;78:393-400.

Milman N, Byg K-E, Agger AO. Hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. *Acta Obstet Gyn Scand* 2000a;79:89-98.

Milman N, Byg K-E, Ovesen L. Iron status in Danes 1994. II: Prevalence of iron deficiency and iron overload in 1319 women aged 40-70 years. Influence of blood donation, alcohol intake, and iron supplementation. *Ann Hematol* 2000b;79:612-621.

Milman N, Pedersen P, á Steig T, Byg K-E, Graudal N, Fenger K. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol* 2001;81:737-744.

Minihane AM, Fairweather-Tait SJ. Effect of calcium supplementation on daily nonheme-iron absorption and long-term iron status. *Am J Clin Nutr* 1998;68:96-102.

Moberg-Wing A, Wing K, Tholin K, Sjöström R, Sandström B, Hallmans G. The relation of the accumulation of cadmium in human placenta to the intake of high-fibre grains and maternal iron status. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:585-595.

Monsen ER, Cook JD. Food iron absorption in human subjects. IV. The effects of calcium and phosphate salts on the absorption of nonheme iron. *Am J Clin Nutr* 1976;29:1142-1148.

Monsen EL, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted DM, Cook JD, Merz W, Finch CA. Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr* 1978;31:134-141.

Morrison HI, Semenciw RM, Mao Y, Wigle DT. Serum iron and risk of fatal acute myocardial infarction. *Epidemiology* 1994;5:243-246.

Mualimatun S, Schmidt MK, Schultink W, West CE, Hautvast JA, Gross R, Muhila L. Weekly supplementation with iron and vitamin A during pregnancy increases hemoglobin concentration but decreases serum ferritin concentration in Indonesian pregnant women. *J Nutr* 2001;131:85-90.

Mølgaard C, Michaelsen KF. Does calcium supplementation affect iron status in young girls? Poster, 25th International Dairy Congress 1998, Aarhus, Denmark, 22.-23. September.

Nelson RL, Davis FG, Ssutter E, Sobin LH, Kikendall JW, Bowen P. Body iron stores and risk of colonic neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:455-460.

Niederau C, Fisher R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256-1262.

Nävert B, Sandström B, Cederblad Å. Reduction of the phytate content of bran by leavening in bread and its effect on zinc absorption in man. *Br J Nutr* 1985;53:47-53.

O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, Yang DX, Abrams SA. Influence of prenatal iron and zinc supplements on supplemental iron absorption, red blood cell iron incorporation, and iron status in pregnant Peruvian women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:509-515.

Pineda O, Ashmead HD. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. *Nutr* 2001;17:381-384.

Powell LW. Tissue damage in haemochromatosis: An analysis of the roles of iron and alcoholism. *Gut* 1970;11:980.

Reddy MB, Hurrell RF, Cook JD. Estimation of nonheme-iron bioavailability from meal composition. *Am J Clin Nutr* 2000;71:937-943.

Reunanen A, Takkunen H, Kneks P, Seppanen R, Aromaa A. Body iron stores, dietary iron intake and coronary heart disease mortality. *J Intern Med* 1995;238:223-230.

Rossander L, Sandberg A.-S., Sandström B. The influence of dietary fibre on mineral absorption and utilisation. I: Schweizer TF, Edwards CA, eds. *Dietary fibre – a component of food*. Springer-Verlag, London 1992:197-216.

Rule M, Schumacher HR. The arthropathy of hemochromatosis. I: Barton JC, Edwards CQ, eds. *Hemochromatosis. Genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment*. Cambridge University Press, Cambridge 2000:258-267.

Rybo G, Sölvell L. Side-effect studies on a new sustained release iron preparation. *Scand J Haematol* 1971;8:257-264.

Saarinen UM, Siimes MA. Iron absorption from breast milk, cow's milk, and iron-supplemented formula: an opportunistic use of changes in total body iron determined by hemoglobin, ferritin, and body weight in 132 infants. *Pediatr Res* 1979;13:143-147.

Salonen JT. Body Iron Stores, lipid peroxidation and coronary heart disease. I: Hallberg, Asp N-G, eds. *Iron nutrition in health and disease*. John Libbey & Company Ltd., London 1996:293-299.

Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-811.

Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen R. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994;331:1159.

Sandström B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr* 2001;85 suppl 2:S181-S185.

Sandström B, Davidsson L, Cederblad A, Lonnerdal B. Oral iron, dietary ligands and zinc absorption. *J Nutr* 1985;115:411-414.

Sandström B, Aro A, Becker W, Lyhne N, Pedersen JI & Þórsdóttir I. *Nordisk Ministerråd, Nordiska näringsrekommendationer*. Nordisk Forlagshus, Nord:28, 1996

Sempos CT, Looker AC, Gillum RF, Makuc DM. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994;330:1119-1124.

Sempos CT, Looker AC, Gillum RE, McGee DL, Vuong CV, Johnson CL. Serum ferritin and death from all causes and cardiovascular disease: the NHANES II Mortality Study. *National Health and Nutrition Examination Study. Ann Epidemiol* 2000;10:441-448.

Simonsen K, Dissing J, Rudbeck L, Schwartz M. Rapid and simple determination of hereditary haemochromatosis mutations by multi PCR-SSCP: detection of a new polymorphic mutation. *Ann Hum Genet* 1999;63:193-197.

Sjöstedt JE, Manner P, Nummi S, Ekenved G. Oral iron prophylaxis during pregnancy: a comparative study of different dosage regimens. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; suppl 60:3-9.

Sokoll LJ, Dawson-Hughes B. Calcium supplementation and plasma ferritin concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1992;56:1045-1048.

Spanjersberg MQI & Jansen EHJM. Iron deficiency and overload in relation to nutrition. RIVM report 650250 004, September 2000.

Stampfer MJ, Grodstein F, Rosenberg I, Willett W, Hennekens C. A prospective study of plasma ferritin and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1993;87:688.

Steffensen R, Varming K, Jersild C. Determination of gene frequencies for two common haemochromatosis mutations in the Danish population by a novel polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *Tissue Antigens* 1998;52:230-235.

Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981;1:1293-1294.

Taylor DJ, Mallen C, McDougall N, Lind T. Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:1011-1017.

Thomsen JK, Prien-Larsen JC, Devantier A, Fogh-Andersen N. Low dose iron supplementation does not cover the need for iron during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:93-98.

Türk M, Sandberg A-S. Phytate degradation during breadmaking: Effect of phytase addition. *J Cereal Sci* 1992;15:281-294.

van Asperen IA, Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D. Body iron stores and risk to cancer and ischaemic heart disease: A 17-year follow-up study of elderly men and women. *Int J Epidemiol* 1995;24:665-670.

Viteri FE, Alvarez E, Batres R, Torùn B, Pineda O, Mejia LA, Sylvi J. Fortification of sugar with iron sodium ethylenediaminetetraacetate (FeNaEDTA) improves iron status in semirural Guatemalan populations. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1153-1163.

Walter T, Hertrampf E, Pizarro F, Olivares M, Llaguno S, Letelier A, Vega V, Stekel A. Effect of bovine-hemoglobin-fortified cookies on iron status of schoolchildren: a nationwide program in Chile. *Am J Clin Nutr* 1993;57:190-194.

Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J Clin Pathol* 1973;26:770-772.

Wiggers P, Dalhøj J, Kiær H, Ring-Larsen H, Petersen PH, Blaabjerg O. Screening for haemochromatosis: prevalence among Danish blood donors. *J Intern Med* 1991;230:265-270.

Willis WT, Dallman PR, Brooks GA. Physiological and biochemical correlates of increased work in trained iron-deficient rats. *J Appl Physiol* 1988;65:256-263.

Wing AM, Wing K, Tidehag P, Hallmans G, Sjöström R. Cadmium accumulation from diets with and without wheat bran in rats with different iron status. *Nutr Res* 1992;12:1205-1215.

World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention, and control. WHO/NHD/01.3, 2001.

Wright RO, Shannon MW, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and low-level lead poisoning in an urban primary care clinic. *Am J Publ Health* 2000;89:1049-1053.

Yip R, Norris TN, Anderson AS. Iron status of children with elevated blood lead concentrations. *J Pediatr* 1981;98:922-925.

Zhu YI, Haas JD. Iron depletion without anemia and physical performance in young women. *Am J Clin Nutr* 1997;66:334-341.

Ziegler EE, Fomon SJ, Nelson SE, Rebouch CJ, Edwards BB, Rogers RR, Lehman LJ. Cow milk feeding in infancy: Further observations on blood loss from the gastrointestinal tract. *J Pediatr* 1990;116:11-18.