



Contents lists available at ScienceDirect

Perspectives in Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/permed



EINGELADENER ÜBERSICHTSARTIKEL

Risiken und Nutzen der Eisensupplementation: Empfehlungen zur Eisenaufnahme kritisch betrachtet[☆]



Klaus Schümann^{a,*}, Thomas Etle^{b,1}, Bernadett Szegner^a, Bernd Elsenhans^c, Noel W. Solomons^d

^a Wissenschaftszentrum Weihenstephan, Technische Universität München, Gregor-Mendel-Straße 2, D-85350 Freising, Deutschland

^b Abteilung Tierische Lebensmittel, Tierernährung und Ernährungsphysiologie, Universität für Bodenkultur Wien, Gregor Mendel Strasse 33, A-1180 Wien, Österreich

^c Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Goethestrasse 33, D-80336 München, Deutschland

^d Center for Studies of Sensory Impairment, Aging and Metabolism, 17a Avenida #16-89, Zona 11, Guatemala City 01011, Guatemala

Eingegangen am 10. Januar 2007; angenommen am 11. Juni 2007

SCHLÜSSELWÖRTER

Eisen;
Supplementierung;
Risiko;
Nutzen;
empfohlene
Tagesdosis

Zusammenfassung Eisen ist ein essentielles Spurenelement, und in Entwicklungsländern besteht eine hohe Prävalenz des Eisenmangels bei Kleinkindern und Frauen im gebärfähigen Alter. Eisenmangel ist oft mit Anämie assoziiert und infolge dessen auch mit Beeinträchtigungen der Arbeitsfähigkeit und der intellektuellen Entwicklung. Außerdem ist das Risiko für Frühgeburten, Totgeburten und Schwächung des Immunsystems bei Eisenmangel erhöht. Die Resorption und Verteilung des Eisens werden homöostatisch reguliert, um das Risiko für einen Mangel und eine Überlastung gleichermaßen zu reduzieren. Diese Mechanismen wechselwirken z. T. mit Mechanismen des oxidativen Stresses und der Entzündung sowie mit der Verfügbarkeit von Eisen für Pathogene. Ein Teil des Eisens im Plasma ist nicht an Transferrin gebunden, und es wird vermutet, dass es zur Atherogenese beiträgt. Volle Eisenspeicher und eine vorausgegangene hohe Eisenaufnahme reduzieren die Eisenresorption im Darm; dies bietet jedoch keinen Schutz gegen eine Eisenüberladung.

Empfehlungen für die Eisenaufnahme mit der Nahrung in unterschiedlichen Lebensstadien werden u. a. vom *US Food and Nutrition Board*, von der *FAO/WHO* und vom *EU Scientific*

DOI von Original Artikel: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2007.06.002>.

[☆] Dieser Artikel wurde in Englisch als Invited Review im Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 21 (2007) 147-168 publiziert. Aus dem Englischen von: Cornelia Schmutzler. E-Mail-Adresse: CABSchmutzler@aol.com. Deutsche Version online verfügbar seit: 18. November 2013.

* Korrespondierender Autor. Tel.: +49 89 334115; fax: +089 330 79576.

E-Mail-Adresse: KSchuemann@schuemann-muc.de (K. Schümann).

¹ Aktuelle Adresse Th. Etle: Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft, Institut für Tierernährung und Futterwirtschaft, Prof.-Dürrewechter-Platz 3, 85586 Poing, Germany.

Committee on Food gegeben. Sie basieren auf Schätzungen der Eisenverluste, der Bioverfügbarkeit des Eisens in Nahrungsmitteln und dem Eisenbedarf für Wachstum und Stoffwechsel. Unterschiede bei der Auswahl und Interpretation dieser Schätzungen führen zu unterschiedlichen Empfehlungen durch die verschiedenen Gremien; sie werden ausführlich diskutiert.

Die Beurteilung eisenabhängiger Risiken stützt sich auf Berichte über gesundheitsschädigende Wirkungen, die bei Versuchen zur Festlegung von oberen Grenzwerten für die sichere Aufnahme von Eisen mit der Nahrung herangezogen wurden. Durch Eisen verursachte gesundheitliche Schäden können den Darm direkt betreffen oder auf oxidativen Stress oder die Stimulation des Wachstums von Pathogenen zurückgehen. Unglücklicherweise ist die Ableitung reproduzierbarer Ursache-Wirkungs- sowie Dosis-Wirkungs-Beziehungen, die auf einen Zusammenhang zwischen gesundheitsschädigenden Effekten und der Eisenaufnahme hindeuten würden, problematisch, ob sie sich nun auf mechanistische oder auf epidemiologische Beobachtungen stützen. Entsprechende Daten und deren Interpretation werden für das Lumen des Darms, das Gefäßsystem sowie den Intrazellulär- und den Interstitialraum dargestellt, wobei Interferenz durch die Mechanismen der Eisen-Homöostase als wahrscheinliche Erklärung für die Unterschiede bei den epidemiologischen Befunden diskutiert werden.

© 2013 Published by Elsevier GmbH. Cet article est publié en Open Access sous licence [CC BY-NC-ND](#)

Inhalt

Evolution der biologischen Funktionen des Eisens.....	21
Prävalenz und schädliche Auswirkungen des Eisenmangels.....	21
Eisenhomöostase und das schädliche Potenzial des Eisens.....	21
Intrazelluläres Eisen.....	22
Eisen im Plasma.....	22
Eisenresorption im Darm.....	23
Homöostatische Mechanismen und der Eisengehalt in verschiedenen Kompartimenten.....	23
Die Grundlagen für Empfehlungen zur Eisenaufnahme.....	24
Empfehlungen zu Eisenaufnahme in unterschiedlichen Lebensphasen.....	25
Erwachsene Männer.....	25
Erwachsene Frauen.....	25
Schwangerschaft.....	25
Laktation und Postpartalphase.....	26
Säuglinge, Kinder und Jugendliche.....	26
Säuglinge im Alter von 0 – 6 Monaten.....	26
Kleinkinder im Alter von 7 – 12 Monaten.....	26
Kinder im Alter von 1 – 8 Jahren.....	26
Kinder und Jugendliche im Alter von 9 – 18 Jahren.....	27
Überarbeitete Empfehlungen für die tägliche Eisenaufnahme – einige zusätzliche Überlegungen.....	27
Sicherheitsabwägungen für die Eisenaufnahme.....	29
Risikoanalyse.....	29
Beobachtungen an Tieren.....	29
Gesundheitsschädigende Wirkungen des Eisens im Magen-Darm-Trakt.....	29
Akute orale Eisenvergiftung.....	29
Nebenwirkungen therapeutischer Dosen.....	30
Orales Eisen und oxidativer Stress im Darmlumen.....	30
Eisen im Lumen und Kolonkarzinogenese.....	30
Eisen im Lumen und intestinale Pathogene.....	30
Gesundheitsschädigende Wirkungen des Eisens im Gefäßsystem.....	31
Akute Eisenvergiftung.....	31
Atherogene Effekte.....	31
Intrazelluläre und interstitielle Effekte des Eisens.....	31
Eisenabhängige Fibrose.....	31
Eisen und Karzinogenese.....	32
Eisen und bakterielle Infektionen.....	32
Eisen und Malaria.....	32
Das Problem einer Obergrenze für die Eisenaufnahme.....	33
Offenlegung von Interessenkonflikten.....	34

Evolution der biologischen Funktionen des Eisens

Eisen ist ein essentielles Spurenelement. Es wechselt zwischen den Oxidationsstufen Fe^{2+} und Fe^{3+} ; Bakterien, Pflanzen und Tiere nutzen diese Eigenschaft des Eisens für den durch Enzyme und Metalloproteine vermittelten Elektronentransport. Mit dem Erscheinen der aeroben, Sauerstoff produzierenden Photosynthese vor etwa 2,7 Milliarden Jahren wurde Fe^{3+} zur dominierenden Form des Eisens. Da Fe^{3+} weit weniger gut löslich ist als Fe^{2+} (Löslichkeitsprodukte bei pH 7,0: $\text{Fe}^{3+} = 10^{-18}$ mol/L verglichen mit $\text{Fe}^{2+} = 0,1$ mol/L), ging die Verfügbarkeit des Eisens stark zurück [1]. Gleichzeitig hat Eisen in der Gegenwart von Sauerstoff toxisches Potenzial, da es die Bildung hochreaktiver OH^{\cdot} -Radikale in einer Fenton- oder Haber-Weiss-Reaktion katalysiert [2]. Unter diesen Umständen haben sich komplexe Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Eisenhomöostase entwickelt mit dem doppelten Ziel, den Organismus einerseits mit ausreichend Eisen zu versorgen und andererseits empfindliche Strukturen vor eisenvermitteltem oxidativem Stress zu schützen. Wenn die Kapazität dieser regulatorischen Mechanismen überschritten wird, zeigen sich Symptome des Eisenmangels oder der Eisentoxizität; beides kann schwere Gesundheitsschäden verursachen.

Die Entwicklung von Eisenpräparaten mit hoher Bioverfügbarkeit und deren Einsatz als Nahrungsergänzungsmittel und zur Fortifikation von Nahrungsmitteln stellt eine Herausforderung für die Kapazität der Eisenhomöostase dar. Das Angebot verarbeiteter Lebensmittel in Industrieländern umfasst ausreichend Fleisch und Früchte, um die Bioverfügbarkeit des Eisens in der Nahrung nachhaltig zu verbessern. So ging die Prävalenz des Eisenmangels in Dänemark weiter zurück, auch als die obligatorische Nahrungsmittelfortifikation 1987 beendet wurde [3]. Gleichzeitig ist Eisenmangel in Entwicklungsländern immer noch weit verbreitet. Im Versuch, angesichts von Eisenquellen mit hoher Bioverfügbarkeit die Risiken des Eisenmangels und der Eisenüberladung auszubalancieren, hat eine Reihe nationaler und regionaler Institutionen Empfehlungen für die Eisenaufnahme erarbeitet, die hier mit Bezug auf ihren physiologischen, epidemiologischen oder toxikologischen Hintergrund dargestellt werden sollen.

Prävalenz und schädliche Auswirkungen des Eisenmangels

Eisenmangel ist der am weitesten verbreitete Nährstoff-Mangelzustand, betrifft weltweit etwa 2 Milliarden Menschen [4] und beeinträchtigt die Funktion eisenabhängiger Enzyme und Proteine [5]. Eisenmangelanämie entsteht, wenn zu wenig Eisen im Knochenmark zur Verfügung steht und führt zu eisendefizienter Hämatopoese. Im Knochenmark sammelt sich dann vermehrt Zn-Protoporphyrin an, obwohl die Hämoglobinkonzentration u. U. immer noch adäquat ist. Eine offenkundige Eisenmangelanämie entwickelt sich im nächsten Schritt. Eisenmangelanämie ist am weitesten verbreitet unter Frauen im gebärfähigen Alter; die Prävalenzen liegen hier zwischen 35 und 75% in

Entwicklungsländern und bei etwa 18% in Industrieländern [6]. Kleinkinder im Alter von 6 bis 24 Monaten sind eine weitere Risikogruppe mit einer Prävalenz von 25 bis 46% weltweit [4,7]. In Deutschland ist die Prävalenz der Eisenmangelanämie auf 2 und 5% bei erwachsenen Männern bzw. Frauen geschätzt worden [8].

Die körperliche und die intellektuelle Leistungsfähigkeit werden durch Hämoglobin- und Myoglobinmangel [5] sowie reduzierte Expression des eisenabhängigen Cytochroms c und der ATP-Produktion beeinträchtigt. So war das Einkommen von Tee- und Kaffeepflückern in hochgelegenen Anbaugebieten Guatemalas ihrem Eisenstatus direkt proportional [9]. Schon geringfügige Eisenmangelanämie im Alter von 12 bis 18 Monaten hat negative Auswirkungen auf die intellektuelle und psychomotorische Entwicklung [10,11], was mit einer gestörten Myelinisierung im ZNS zusammenhängen könnte [12,13]. Inwieweit die Kinder später aufholen und eine normale kindliche Entwicklung erreichen, ist kontrovers [11,12,14], da Einflussfaktoren wie z. B. das soziale Umfeld, das Bildungsniveau der Eltern und eingeschränkte körperliche Aktivität der von Eisenmangel betroffenen Kinder berücksichtigt werden müssen [15]. Außerdem ist das Risiko für Frühgeburten, Totgeburten und ein niedriges Geburtsgewicht bei Eisenmangel erhöht [16,17]. Eine Studie aus Jamaika berichtet, dass Eisensupplementation das Sterberisiko innerhalb des ersten Lebensjahres um 50% verringerte [18]. Bei deutlichem Eisenmangel nimmt außerdem die Aktivität der eisenabhängigen Ribonukleotidreduktase ab und damit auch die RNA-Synthese; dies führt bei Kleinkindern zu heute seltenen Symptomen in rasch wachsenden Geweben, wie z. B. Lackzunge, Mundwinkelrhagaden, Uhr-glasnägel und blaue Skleren [19].

Des Weiteren hemmt Eisenmangel die zelluläre Immunität. Die Funktion der neutrophilen Granulozyten geht zurück in dem Maße, wie die Aktivität der eisenabhängigen Myeloperoxidase zurückgeht, so dass die intrazelluläre Abwehr gegen Bakterien geschwächt wird. Die proliferative Immunantwort und die Anzahl der T-Zellen nehmen ab, und die Aktivität der natürlichen Killerzellen [20], die lymphozytäre IL-2-Produktion sowie Makrophagen-Migrationsfaktoren werden beeinträchtigt [20–23], während die humorale Immunität nicht betroffen ist [24]. Diese Befunde sind nicht eindeutig, da die Folgen des Eisenmangels weit weniger auffällig sind als bei einer klassischen Immundefizienz. Außerdem kann auch die Thermoregulation gestört sein [5].

Eisenhomöostase und das schädliche Potenzial des Eisens

Das Risiko für einen Eisenmangel war von Anbeginn der Phylogenie an hoch; daher haben sich homöostatische Mechanismen zur Kompensation entwickelt. Eisenhomöostase spielt sich in den verschiedenen Kompartimenten des Körpers ab. Im Darm gibt es Mechanismen, die die Eisenresorption dem Bedarf anpassen. Dennoch überwiegt in Bezug auf Eisen die Barrierefunktion des Darms die Resorption, so dass der Hauptteil des eingenommenen Eisens im Darmlumen verbleibt. Der intrazelluläre labile Eisenpool in verschiedenen Geweben wird ebenfalls homöostatisch reguliert. Das labile Eisen (das in einigen einschlägigen Publikationen „freies Eisen“ genannt wird) umfasst in diesem Kontext

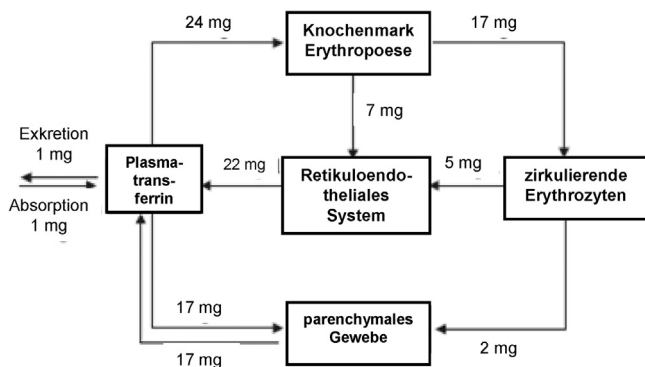


Abb. 1 Geschätzte Flussraten während des täglichen Eisensatzes (adaptiert nach [201]).

alle Eisenspezies, die nicht mit einer hohen Komplexbildungskonstante fest an Liganden gebunden sind und deshalb unerwünschte und möglicherweise schädliche Redoxreaktionen eingehen können. In diesem Prozess dient der Plasma-Eisenpool als Drehscheibe für die Verteilung des Eisens im Körper (Abb. 1). So wird Eisen aus abgebauten Erythrozyten in die Erythropoese zurückgeschleust und frisch resorbiertes Eisen ihrem Bedarf entsprechend auf die Gewebe verteilt. Die Eigenschaften der Maschinerie, die die Eisenhomöostase in den Zellen, dem Plasma und dem Darm aufrechterhält, werden weiter unten zusammengefasst; ihr Zweck ist die ausreichende Versorgung aller Gewebe mit Eisen, auch in Situationen des Mangels. Jedoch muss ihr Einfluss auch unter Bedingungen des Eisenüberschusses berücksichtigt werden.

Intrazelluläres Eisen

Überschüssiges intrazelluläres Eisen wird in Ferritin eingebaut, ein oligomeres Protein aus 24 identischen (oder ähnlichen) Untereinheiten mit einem Molekulargewicht von ungefähr 500 kDa. Ferritin kann bis zu 4500 Eisenionen pro Molekül in einer nicht toxischen, aber dennoch bioverfügbaren Form binden. Die Funktion des Ferritins ist es, den Umfang des potenziell schädlichen „intrazellulären labilen Eisenpools“ zu beschränken und gleichzeitig Eisen in einer Form zu speichern, das bei Knappheit mobilisiert werden kann, wodurch das Risiko für einen Eisenmangel verringert wird [25]. Die Bindung wird über die Messung der intrazellulären Konzentration des labilen Eisens durch das *Iron regulatory protein/Iron responsive element*- (IRP/IRE)-System an den Bedarf gekoppelt. Dieses System schränkt die Expression von Ferritin ein, wenn die intrazelluläre Konzentration an labilem Eisen niedrig ist, und steigert die Ferritinexpression bei hoher Konzentration. Es muss angenommen werden, dass etwas labiles Eisen im Zytoplasma vorhanden ist, da solch ein System sonst nicht funktionieren könnte; in der Tat wurde es in Zellkultur auch nachgewiesen [26,27].

Die Konzentration labiler Eisenionen in Zellen und im Interstitialraum kann Fenton-Reaktionen auslösen und die Balance hin zu vermehrtem oxidativem Stress verschieben [2] (zum Mechanismus siehe Abb. 2). In Kulturzellen nimmt der labile Eisenpool parallel zum oxidativen Stress zu. Beides ist mit entsprechenden intrazellulären Sonden untersucht worden, wobei die Expression der schweren

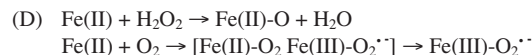
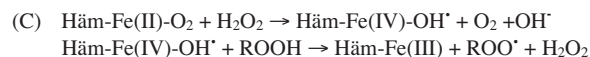
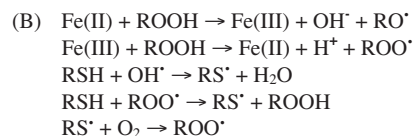
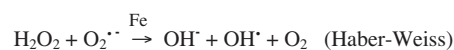
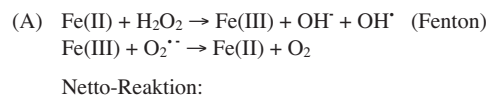


Abb. 2 Eisenvermittelte oxidative Reaktionen: (A) Fe-vermittelte Katalyse von Hydroxylradikalen (Fenton-Reaktion) und Netto-Haber-Weiss-Reaktion; (B) Fe-vermittelte Katalyse organischer Radikale; (C) Häm-vermittelte Katalyse von Sauerstoffradikalen über Oxoferryllintermediate; (D) direkte Interaktion zwischen Eisen und Sauerstoff.

Ferritin-Kette durch genetischen Eingriff inhibiert war [26]. Umgekehrt vermindert eine Überexpression der schweren Ferritinkette den labilen Eisenpool und gleichzeitig den oxidativen Stress [27]. Eiseninduzierter oxidativer Stress war in Tierexperimenten an der Pathophysiologie entzündlicher Darmerkrankungen [28] und der rheumatoiden Arthritis [29] beteiligt. Außerdem induziert systemische Entzündung katabole Reaktionen im Intermediärstoffwechsel [30], von denen angenommen wird, dass sie Wachstumsverzögerungen verursachen [31]; verzögertes Wachstum zeigte sich bei ausreichend mit Eisen versorgten Kindern, die mit Eisen supplementiert wurden [14,32]. Außerdem wird das labile Eisen als Erklärung für den verschärfenden Effekt der Eisensupplementation auf den klinischen Verlauf der Malaria herangezogen; die Plasmodien können nämlich während ihrer intraerythrozytären Phase kein Eisen aus Häm mobilisieren [33,34]. Die Virulenz anderer intrazellulärer Pathogene, wie z. B. *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium leprae*, hängt ebenfalls von der Verfügbarkeit intrazellulären Eisens ab [35].

Das IRP/IRE-System steigert die zelluläre Eisenaufnahme, indem es die Expression des Transferrin-Rezeptors (TfR) mittels posttranskriptionaler Mechanismen erhöht [36]. Das IRP/IRE-System reagiert außerdem auf Entzündung und oxidativen Stress, die z. B. durch H_2O_2 oder NO ausgelöst wurden [37]. Folglich ist zu erwarten, dass oxidativer Stress die zelluläre Eisenaufnahme steigert und den „labilen Eisenpool“ vergrößert, so wie es auch in Zellkultur gezeigt worden ist [26,27].

Eisen im Plasma

Bei Eisenmangel nimmt die intestinale Resorption zu, während eine erhöhte zelluläre Eisenaufnahme die Eisenkonzentration im Plasma und im Intrazellulärraum eher senkt. Daher beeinflusst der Eisenstatus die Eisen-Spitzenkonzentration nach der Einnahme von Supplementen

und damit auch das Risiko von Nebenwirkungen [38]. Eisensupplementation erhöht Marker für oxidativen Stress und Entzündung, wie z. B. thiobarbitursäurereaktive Substanzen (= TBARS), im Serum und im Urin bei Ratten [39]. Beim Menschen stiegen nach einer einzelnen oralen Dosis von 10 mg Fe die Alkane in der Atemluft an [40]. TBARS im Plasma waren bei schwangeren Frauen nach oraler Einnahme von 60 mg Fe/Tag erhöht [41], und bei Kindern in Guatemala stieg das Akut-Phase-Protein Antichymotrypsin im Serum an nach Supplementierung mit 20 mg Fe/Tag über 8 Wochen [42]. Die Spiegel von IL-4 und TNF- α im Blut erwachsener Freiwilliger nahmen nach Aufnahme von 120 mg Fe/Tag über 7 Tage während der ersten 2 Tage zu, und TBARS im Urin reagierten an den Tagen 4 bis 6 nach Beginn der Supplementierung. 8-Hydroxyguanosin oder F2-Isoprostan im Urin reagierten bei 2 von 3 Personen an Tag 4 bzw. 5. Diese Veränderungen spielten sich nicht auf einem pathologischen Niveau ab, betrug aber ein Mehrfaches des Ausgangswertes [43].

Im Serum ist Eisen mit hoher Affinität an Transferrin gebunden. Trotz der hohen Komplexbildungskonstante (10^{-20}) ist „nicht transferrin gebundenes Eisen“ (*non-transferrin-bound iron* = NTBI) im Serum durch eine Reihe von Methoden nachgewiesen worden [44]. NTBI wird dann gefunden, wenn die Eisenbindungskapazität des Transferrins im Serum überschritten ist, z. B. in transferrin-defizienten Mäusen [45] oder nach lang andauernder Eiseninfusion [46]. Jedoch wurde NTBI auch bei normaler Transferrin-Sättigung beschrieben [47,48] und korreliert eng mit der Menge an resorbiertem Eisen [49]. NTBI scheint weniger fest und unspezifisch an niedermolekulare Substanzen im Serum gebunden zu sein [50,51].

Es wurde vorgeschlagen, dass das NTBI sich an der Atherogenese beteiligt, indem es LDL-Lipoproteine oxidiert und die Entstehung von Schaumzellen im vaskulären Endothel auslöst [52], obwohl dies nicht unumstritten ist [53]. Ein hoher Eisenstatus war assoziiert mit einer Plasmalipidkomposition mit ungünstigem kardiovaskulären Risikoprofil [54]. Alternativ wurde vorgeschlagen, dass NTBI Peroxynitrit aus endotheliale NO bildet, das ein stark oxidatives Potenzial hat und Lipoproteine im subendothelialen Gewebe oxidieren könnte [55]. Darüber hinaus könnte die Atherogenese-Kaskade auch durch gesteigerte Adhäsion von Monozyten an endothelialen Zellen angestoßen werden, die als Reaktion auf NTBI erhöhte Konzentrationen an intrazellulärem labilem Eisen aufweisen [56]. Häm-Eisen im Serum kann ebenfalls eine Schädigung des Endothels verursachen. So wurden bei Kindern mit erblichem Hämoxxygenase-1-Mangel intravaskuläre Hämolyse, eine Schädigung der Endothelzellen, mesangioproliferative glomeruläre Veränderungen und fibröse endotheliale Plaques in der Aorta und Schädigung der Nierentubuli beobachtet [57,58].

Eisenresorption im Darm

Bei Eisenmangel und Anämie, d. h. wenn die Eisenspeicher nur wenig gefüllt sind bzw. wenn die Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff beeinträchtigt ist, wird die Eisenresorption hochgefahren. Umgekehrt geht die Eisenresorption zurück, wenn die Eisenspeicher gefüllt sind [59]. Im Bürstensaum des Zwölffingerdarms reduziert Dcyt b dreiwertiges (Fe^{3+}) nicht-Häm-Eisen zur zweiwertigen (Fe^{2+}) Form.

Dieses wird aus dem Lumen durch den „*Divalent Metal Transporter 1*“ (= DMT-1) aufgenommen, dessen Expression an den Eisenstatus des Körpers gekoppelt ist. Analog oxidiert Hephaestin in der basolateralen Membran der duodenalen Enterozyten das Fe^{2+} nach dem Export ins Plasma zurück zu Fe^{3+} , so dass es an Transferrin binden kann. Der „Mucosa-Block“-Mechanismus hemmt die Eisenresorption nach einer vorangegangenen Exposition gegenüber hohen Eisenkonzentrationen, wahrscheinlich, indem die Anzahl der DMT-1-Transporter reduziert wird [60]. Früher wurde angenommen, dass diese Mechanismen den Körper effektiv vor einem Eisenüberschuss schützen könnten [61], dies ist jedoch nicht der Fall bei einer akuten Eisenvergiftung. Bei älteren Menschen wird die Kapazität der Regulationsmechanismen, einen Eisenüberschuss zu verhindern, bereits bei einer Eisenaufnahme von mehr als 30 mg/Tag überschritten [62]. Es wurde vorgeschlagen, dass die intestinale Aufnahme von Häm-Eisen durch ein Häm-Trägerprotein (HCP1) [63] v ermittelt wird; dies ist jedoch inzwischen umstritten, da die Hauptfunktion dieses Proteins der Transport von Folat zu sein scheint [64]. In den Enterozyten wird Häm durch Hämoxxygenase gespalten, das freigesetzte Eisen geht in den nicht-Häm-Eisenpool ein und wird dem Körper über Ferroportin zugeführt.

Die Plasmakonzentration von Hepcidin reguliert die Eisenresorption im Darm dem Bedarf entsprechend. Hepcidin ist ein Peptid aus 25 Aminosäuren, das in der Leber synthetisiert wird. Es bindet an Ferroportin und inaktiviert die Exportfunktion dieses Transportproteins für Eisen aus den Zellen, vermutlich durch Internalisierung des Komplexes mit anschließendem Abbau von Ferroportin [65]. Da Ferroportin den Eisenexport aus den Enterozyten des Zwölffingerdarms und dem retikuloendothelialen System ins Plasma vermittelt, könnte dieser Prozess den inhibitorischen Effekt von Hepcidin auf die duodenale Eisenresorption und die Akkumulation von Eisen im retikuloendothelialen System erklären. Die Plasmakonzentration von Hepcidin steigt bei Eisenüberladung und bei Entzündungen an [66], was durch die Cytokine IL-6 [67] und IL-1 [68] vermittelt wird. Diese Prozesse scheinen an den pathophysiologischen Mechanismen beteiligt zu sein, die zur Anämie bei chronischen Erkrankungen führen [69], und werden u. a. durch Hämojuvelin [70] und, im Verlauf von Salmonella-Infektionen, z. B. durch das Siderophoren-Bindungsprotein Lipocalin-2 moduliert [71].

Homöostatische Mechanismen und der Eisengehalt in verschiedenen Kompartimenten

Insgesamt reguliert die Eisenhomöostase die intestinale Eisenresorption und verteilt das Eisen zwischen den verschiedenen Kompartimenten entsprechend dem Bedarf. Diese Mechanismen bestimmen die lokalen Eisenkonzentrationen im Körper und optimieren die Nutzung des Eisens in Mangelsituationen. Jedoch beeinflussen sie auch die eisenabhängigen Schäden in verschiedenen Organen. Die Sicherheit von Interventionen mit oral verabreichtem Eisen hängt ab von den möglicherweise schädlichen Effekten im Lumen des Darms, im vaskulären Endothel und in intrazellulären Subkompartimenten. In den beiden letztgenannten Kompartimenten korrelieren die

Gefahren weniger eng mit der aufgenommenen Eisendosis, da homöostatische Mechanismen die Konzentration an labilem Eisen dort wirkungsvoll abpuffern. Jedoch müssen die Wechselwirkungen zwischen antioxidativen und antiinflammatorischen Mechanismen mit der Eisenhomöostase berücksichtigt werden [72]. Dadurch erklärt sich, warum vaskuläre und intrazelluläre Schäden weniger reproduzierbar und schwieriger mit der oralen Eisenaufnahme in Zusammenhang zu bringen sind als Schäden im Darmlumen.

Die Grundlagen für Empfehlungen zur Eisenaufnahme

Reduzierte körperliche Arbeitsfähigkeit, verzögerte psychomotorische Entwicklung, Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen im Kleinkindalter sowie Probleme während der Schwangerschaft werden als die wichtigsten funktionellen Indikatoren für Eisenmangel angesehen [73] und verursachen Kosten mit erheblichen Folgen für die ökonomische Entwicklung in der Dritten Welt [74]. Deshalb ist die Eindämmung des Eisenmangels ein Hauptziel öffentlicher Gesundheitsprogramme in Entwicklungsländern.

Die öffentlichen Empfehlungen zur Eisenaufnahme zielen darauf ab, den Bedarf der gesunden Population zu decken. Ganz bewusst werden bei diesen Empfehlungen weder Krankheiten mit gestörter Eisenhomöostase (wie z. B. die verschiedenen Formen erblicher Hämochromatose oder Anämie) noch therapeutische Ziele einer Eisensupplementation, z. B. Ausgleich von Eisenverlusten aufgrund von Blutungen oder Malresorption, berücksichtigt. Solche Situationen erfordern individuelle, gezielte, straff kontrollierte und gut koordinierte medizinische Interventionen. Jedoch interferieren in Entwicklungsländern Krankheiten von epidemischem Umfang, wie z. B. Hakenwurm-Infektionen oder Malaria, mit dem Ziel, den Eisenmangel zu bekämpfen, und machen u. U. breit angelegte öffentliche Interventionen nötig.

Die FAO/WHO [75], der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss (*Scientific Committee on Food*, SCF) der EU [76], das US-FNB [73] und andere Gremien (z. B. die DGE [77], der *Nordic Council* [78], die Expertengruppe für Vitamine und Mineralstoffe [79]) stützen ihre Schätzungen zum Eisenbedarf auf einen faktoriellen Ansatz, bei dem Eisenverluste und Eisenbedarf bei beiden Geschlechtern und deren Veränderungen während verschiedener Lebensphasen berücksichtigt werden. Es wird der Median des durchschnittlichen Eisenbedarfs ermittelt und durch einen Schätzwert für die prozentuale Eisenresorptionsrate dividiert, um einen Wert für die erforderliche orale Aufnahme von Eisen abzuleiten. Das 97,5. Perzentil dieses Wertes wurde verwendet, um eine empfohlene Tagesdosis („*Recommended Dietary Allowance*“, RDA) [73] oder eine empfohlene Nährstoffaufnahme („*Recommended Nutritional Intake*“, RNI) zu definieren [75].

Die prozentuale Eisenresorption ist umgekehrt proportional zu den anhand der Serum-Ferritinkonzentration ermittelten Eisenspeichern im Körper [80]. Deshalb hat das US-FNB [73] vorgeschlagen, den Nahrungsbedarf für Eisen auf einen gut definierten Eisenstatus zu

stützen und 15 mg/L als den unteren Cutoff-Wert für die Serum-Ferritinkonzentration zu wählen. Eisenspeicher oberhalb dieses Wertes gelten als ausreichend, um genügend Eisen für die Erythropoese zur Verfügung zu stellen, und werden auch von der FAO/WHO und dem EU-SCF verwendet. Die so abgeleitete RDA soll nicht dazu dienen, Eisenspeicher aufzufüllen. Das US-FNB misst Eisenspeichern oberhalb des Minimums zur Sicherstellung einer adäquaten Eisenversorgung für die funktionellen Kompartimente ausdrücklich keinerlei physiologischen Nutzen bei [73,81,82].

Nicht-Häm-Eisen und Nahrungsmittelliganden interagieren miteinander im Darmlumen entsprechend den Regeln der Komplexchemie, und zwar in Abhängigkeit vom Verhältnis der Komplexpartner, den Bindungskonstanten der Eisen-Liganden-Komplexe und der zum Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichts erforderlichen Zeitspanne [83]. Nahrungsmittelliganden wie Ascorbinsäure [84,85], Polyoxycarbonsäuren wie Citrat und Malat [86] und die Verdauungsprodukte von Fleisch, Fisch oder Geflügel [87] fördern die Eisenresorption, während sie von Phytat in Getreide oder Gemüse [88,89], Polyphenolen in Tee [86,90] und Kaffee [7] oder Calcium [91,92] inhibiert wird. Diese Art Wechselwirkung scheint sich auch bei der Passage des Eisens und der Nahrungsmittelliganden durch die duodenale Mucosa abzuspielen [93]. Die Wechselwirkung zwischen dem Eisen und den Nahrungsmittelliganden scheint geringer zu sein, wenn sie über längere Zeiträume hinweg und nicht nur während einer Mahlzeit untersucht wird [94]; diese Ansicht jedoch wird nicht von allen Forschern geteilt [95] und ist von der FAO/WHO [75] auch nicht übernommen worden. Die Resorption des Häm-Eisens aus Fleisch, Fisch und Geflügel wird von Nahrungsmitteln weit weniger beeinflusst; Calcium bildet dabei allerdings eine Ausnahme [96].

Auch die Bioverfügbarkeit des Häm-Eisens wird von Nahrungsmittelkomponenten weniger beeinflusst, ebenfalls mit Ausnahme von Calcium [92,97]. Auf diese Weise bestimmt das Verhältnis zwischen Fleisch oder Fisch einerseits und pflanzlichen Bestandteilen der insgesamt konsumierten Nahrungsmittel andererseits die Bioverfügbarkeit des Eisens. Das US-FNB wählte 18%, der EU-SCF 15% als durchschnittliche prozentuale Resorptionsrate bei einer typischen westlichen Mischkost, die alle diese Einflussfaktoren in einer einzigen Zahl zusammenfasst. Um den durchschnittlichen Einfluss all dieser Faktoren auf die Bioverfügbarkeit zu ermitteln, wurde eine Reihe von Algorithmen entwickelt [75,97], und die Bioverfügbarkeit des Eisens wurde bei einer strikt vegetarischen Kost mit 5% und bei einer an Fleisch und Früchten reichen Mischkost auf 15% angesetzt. Die von der FAO/WHO [75] abgeleiteten Empfehlungen zur Nährstoffaufnahme (RNI) müssen in verschiedenen Teilen der Welt auch bei erheblichen Unterschieden hinsichtlich der Nahrungsmittelzubereitung anwendbar sein. Deshalb hat die FAO/WHO ihre RNIs auf der Basis von vier verschiedenen Annahmen zur Bioverfügbarkeit errechnet: 15%, 12%, 10% und 5% (siehe Tabelle 1). Da die Ernährung bei Säuglingen im Alter von 7 bis 12 Monaten nur wenig Fleisch enthält, aber reich an Getreide und Gemüse ist [98] wurde für diese Altersgruppe sowohl vom US-FNB [73] als auch von der FAO/WHO [75] eine Bioverfügbarkeit von 10% angenommen

Tabelle 1 Empfehlungen verschiedener Institutionen zur Eisenaufnahme in den unterschiedlichen Lebensphasen.

Alter (Jahre)	WHO/FAO*		DACH		USA	
	Bioverfügbarkeit 15% Fe (mg/Tag)	Bioverfügbarkeit 5% Fe (mg/Tag)	Alter (Jahre)	Fe (mg/Tag)	Alter (Jahre)	Fe (mg/Tag)
<i>Kleinkinder</i>						
0,5 - 1	6,2	18,6		0,5	0 - 0,5	0,27
1 - 3	3,9	11,6	1 - 4	8,0	0,5 - 1	11
4 - 6	4,2	12,6	4 - 7	8,0	1 - 3	7
7 - 10	5,6	17,8	7 - 10	10,0	4 - 8	10
<i>Männer</i>						
11 - 14	9,7	29,2	10 - 13	12,0	9 - 13	8
15 - 17	12,7	37,6	13 - 15	12,0	14 - 18	11
18+	9,1	27,4	15 - 19	12,0	18+	8
			19+	10,0		
<i>Frauen</i>						
11 - 14 keine Menstruation	9,3	28,0	10 - 13	15,0	9 - 13	8
11 - 14 mit Menstruation	12,5	37,6	13 - 19	15,0	14 - 18	15
15 - 17	20,7	62,0	19+	15,0	18+	18
18+	19,6	58,8				
Postmenopausal	7,5	22,6		10,0		8
Schwangerschaft		Supplemente		30,0		27
Laktation	10,0	30,0		20,0		9 (10 bei jungen Müttern)

* Die Empfehlung der EU ist identisch mit der der WHO/FAO bei 15% Bioverfügbarkeit; die Empfehlungen der WHO/FAO für 10% und 12% Bioverfügbarkeit sind nicht gezeigt, können aber aus den Werten bei 5% und 15% extrapoliert werden.

Empfehlungen zu Eisenaufnahme in unterschiedlichen Lebensphasen

Erwachsene Männer

Bei Erwachsenen Männern ist der basale Verlust an Eisen der einzige Faktor, der den durchschnittlichen Bedarf bestimmt. Das US-FNB rechnet mit einem Verlust von 14 µg Fe/kg pro Tag [99]. Dieser Wert wurde multipliziert mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,4 kg für die männliche Bevölkerung in den USA, entsprechend den Daten des *National Health and Nutrition Examination Survey* (= NHANES) III, einschließlich der Standardabweichungen berechnet für alle Faktoren [73]. Bei den Berechnungen der FAO/WHO und des EU-SCF wurde eine Reihe verschiedener Körpergewichte angesetzt, um Altersunterschiede zu berücksichtigen. Für die USA wurde ein durchschnittlicher Bedarf von 1,08 mg Fe/Tag ermittelt, was einem Wert von 1,53 mg Fe/Tag für das 97,5. Perzentil entspricht, der die der täglich zu ersetzende Eisenmenge angibt. Bei einer angenommenen Bioverfügbarkeit für Eisen von 18% führt dies zu einem an *Estimated Average Requirement* (= EAR, geschätzter durchschnittlicher Bedarf) sowie einer RDA von 6 bzw. 8 mg Fe/Tag für erwachsene Männer (Tabelle 1). Bei der Herleitung der FAO/WHO und des EU-SCF wird ebenfalls das 97,5. Perzentil eines EAR verwendet, und es ergibt sich ein Wert von 9,1 mg Fe/Tag, wenn eine durchschnittliche Bioverfügbarkeit von 15% angesetzt wird. Bei einer angenommenen Bioverfügbarkeit von 5% liegt die Empfehlung der FAO/WHO dreimal höher (27,4 mg Fe/Tag).

Erwachsene Frauen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter müssen das niedrigere durchschnittliche Körpergewicht und die Blutverluste während der Menstruation berücksichtigt werden. Blutverluste von 30,5 mL zusammen mit einer durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration von 135 g/L [100] sowie einem durchschnittlichen Eisengehalt von 3,39 mg Fe/g Hämoglobin führen zu einem durchschnittlichen Eisenverlust während der Menstruation von 0,51 mg Fe/Tag in 28 Tagen. Setzt man eine Bioverfügbarkeit für Eisen aus der Nahrung von 18% bzw. 15% an, dann ergeben sich Empfehlungen für die Eisenaufnahme von 18 bzw. 20 mg Fe/Tag für die USA bzw. Europa. Die

FAO/WHO nahm für junge Frauen unter Bedingungen einer niedrigen Bioverfügbarkeit einen Wert von 5% an, wodurch sich die Empfehlung auf 58,8 mg Fe/Tag erhöht.

Postmenopausale Frauen, die kein Blut mehr während der Menstruation verlieren, haben ein etwas geringeres Körpergewicht als Männer im gleichen Alter. Die entsprechende RDA für die USA liegt bei 8 mg Fe/Tag; die Werte der FAO/WHO sind ähnlich (Tabelle 1).

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft muss von einem basalen Verlust von 14 µg Fe/kg bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 64 kg über 280 Tage ausgegangen werden. Eine Reihe von Datensätzen erlaubt die Abschätzung des Eisentransfers zum Fetus und zur Plazenta: Die FAO/WHO

schlägt 315 mg Fe [75] vor, andere Autoren 360 bzw. 450 mg [101, 102]. Keiner dieser Datensätze bezieht die Veränderungen hinsichtlich des Eisentransfers von der Mutter zum Fetus im Verlauf der Schwangerschaft ein. Das US-FNB wählte für seine Extrapolation den Datensatz der FAO/WHO. Es wurde angenommen, dass der Zuwachs an Hämoglobinmasse während der Schwangerschaft 500 mg Fe erfordert. Dies summiert sich auf 1070 mg Fe während der Schwangerschaft. Der geschätzte Blutverlust während der Geburt entspricht jedoch nur 250 bis 350 mg Fe, was den Netto-Eisenverlust auf 700 bis 800 mg beschränkt. Die prozentuale Eisenresorption steigt während der Schwangerschaft und liegt, nach Schätzung des US-FNB bei 25%. Alle diese Annahmen führen in Kombination zu einer RDA von 27 mg Fe/Tag in den USA und 30 mg Fe/Tag im deutschen Sprachraum [77]; andere Autoren [103] geben zu bedenken, dass dieser Wert zu niedrig sein könnte, da die Berechnung den im Verlauf der Schwangerschaft unterschiedlichen Eisenbedarf nicht berücksichtigt und so den täglichen Bedarf am Beginn der Schwangerschaft überschätzt und gegen Ende der Schwangerschaft unterschätzt.

Die FAO/WHO [75] gibt keine RNIs für die Eisenaufnahme während der Schwangerschaft an. Sie argumentiert, dass die Eisenbilanz nicht nur von der Ernährung abhängt, sondern auch von der Größe der Eisenspeicher, die im Verlauf der Schwangerschaft stark variiert [104]. Infolge dieser Variationen steigt der tägliche Bedarf von 0,8 mg Fe/Tag während der frühen Phase der Schwangerschaft auf 10 mg Fe/Tag während der letzten sechs Wochen vor der Entbindung. Etwa 80% des fetalen Eisenbedarfs fallen während des letzten Trimesters an. Ein mütterlicher Eisenspeicher von 500 mg Fe im ersten und zweiten Trimester wären nötig, um ein adäquates Eisengleichgewicht bei der empfohlenen täglichen Aufnahme aufrecht zu erhalten. Da Eisenspeicher von solcher Größe bei Frauen in Entwicklungsländern selten sind, schließt die FAO/WHO, dass der Bedarf nicht allein über die Ernährung gedeckt werden kann [75]. Folglich wird eine tägliche Supplementierung mit 100 mg Fe als Eisen(II)-sulfat während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft empfohlen, um den entsprechenden Eisenbedarf zu decken.

Laktation und Postpartalphase

Zur Abschätzung des Eisenbedarfs während der Laktation wurde vom US-FNB ein Zeitraum von 6 Monaten angesetzt, in dem ausschließlich gestillt wird. Die Eisenkonzentration in der Muttermilch wurde mit $0,27 \pm 0,09$ mg/Tag angesetzt. Addiert zum basalen Verlust führt dies zu einem medianen täglichen Bedarf von 1,17 mg Fe/Tag. Bei schwangeren Frauen in jugendlichem Alter wurde außerdem ein Betrag von 0,14 mg Fe/Tag für das Wachstum berücksichtigt. Schließlich wurde angenommen, dass während der Laktation keine Blutverluste durch Menstruation stattfinden und dass die Bioverfügbarkeit des Eisens bei 18% liegt. Dies alles führt zu einer RDA von 9,0 und 10,0 mg Fe/Tag für erwachsene bzw. jugendliche Mütter.

Die FAO/WHO schätzt, dass der Blutverlust während der Geburt etwa 250 mg Fe entspricht. Daher gelangen ~ 200 mg Fe aus dem Hämoglobin im erweiterten Blutvolumen zurück in die mütterlichen Eisenspeicher [75]. Um Speicher von 500 mg Fe für eine erneute Schwangerschaft aufzubauen,

sind 300 mg Fe nötig. Zum Aufbau dieser Reserve empfiehlt die DGE gemeinsam mit entsprechenden wissenschaftlichen Gesellschaften der Schweiz und Österreich [77] eine Aufnahme von 20 mg Fe/Tag nach der Geburt, gleichgültig ob die Frauen stillen oder nicht.

Säuglinge, Kinder und Jugendliche

Säuglinge im Alter von 0 – 6 Monaten

Um den Eisenbedarf während der ersten 6 Lebensmonate zu ermitteln, müssen die vor der Geburt aufgebauten, hohen Eisenspeicher, das Ersetzen des fetalen Hämoglobins, die Abnahme der Hämoglobinkonzentration und die für das Wachstum nötigen Eisenmengen berücksichtigt werden; solch eine faktorielle Abschätzung ist kaum durchführbar. Deshalb hat das US-FNB angenommen, dass der Eisenbedarf des Säuglings durch ausschließliches Stillen gedeckt wird, wodurch im Mittel 0,27 mg Fe/Tag geliefert werden ($0,78$ L Milch/Tag $\times 0,35$ mg Fe/L). Per definitionem ergibt dieser Ansatz keine RDA, sondern eine „adäquate Aufnahme“. Die FAO/WHO und die EU geben für diese sehr junge Altersgruppe keine Empfehlungen [75].

Kleinkinder im Alter von 7 – 12 Monaten

Für Kinder im Alter zwischen 7 und 12 Monaten hat das US-FNB RDA-Werte unter Annahme eines basalen Verlusts von 0,03 mg/kg Körpergewicht pro Tag [105] und eines durchschnittlichen Körpergewichts von 9 kg festgelegt. Das Körperwachstum wurde für Jungen und Mädchen gleichermaßen mit 13,3 g/Tag bei einer Standardabweichung von 6,5 g/Tag angesetzt [106]. Unter Annahme eines Blutvolumens von 70 mL/kg [107], einer Hämoglobinkonzentration von 120 g/L und eines Eisengehalts von 3,39 mg Fe/g Hämoglobin [108] wurde ein Eisenbedarf von $0,37 \pm 0,195$ mg Fe/Tag errechnet, um die Zunahme an Hämoglobin während des Wachstums zu berücksichtigen. Der Zugewinn an nicht in Eisenspeichern gebundenem Gewebeeisen, geschätzt auf der Basis der Gewichtszunahme, wurde mit $0,009 \pm 0,0045$ mg Fe/Tag und das Speichereisen mit 12% des gesamten Eisens im Körper angesetzt [109]. Diese Werte summieren sich zu einem Bedarf von $0,697 \pm 0,145$ mg Fe/Tag nach Resorption. Die prozentuale Eisenresorption aus der Muttermilch beträgt 14,8% [110]. Darüber hinaus konsumiert die Hälfte aller Kleinkinder im Alter von 7 bis 12 Monaten zusätzlich Getreide und Früchte, aber weniger als die Hälfte verzehrt Fleisch [111, 112]. Deshalb wurde eine Bioverfügbarkeit von 10% angenommen, was einen EAR bzw. eine RDA von 6,9 bzw. 11 mg Fe/Tag ergibt [73]. Die FAO/WHO und die EU rechnen mit einem metabolischen Eisenbedarf von 0,7 bis 0,9 mg Fe/Tag und erkennen an, dass dieser Bedarf im Verhältnis zum Körpergewicht und zur Energieaufnahme sehr hoch ist. Die RNI beträgt 9,3 mg Fe/Tag bei einer angenommenen Bioverfügbarkeit von 10% [75].

Kinder im Alter von 1 – 8 Jahren

Analoge Werte wurden für Kinder im Alter von 1 bis 8 Jahren festgelegt, wobei die basalen Verluste bei Erwachsenen [99] extrapoliert und auf der Grundlage der geschätzten Körperoberfläche an das Körpergewicht angepasst wurden [113]. Der Zuwachs an Hämoglobin wurde unter Verwendung alters- und geschlechtsspezifischer

Hämoglobinkonzentrationen [100], Körpergewichte [114] und Blutvolumina [107] abgeschätzt; außerdem wurde angenommen, dass 12% des Gewebeeisens sich in den Eisenspeichern befinden [108]. Dies ergibt einen Gesamtbedarf an zu resorbierendem Eisen von 0,54 mg/Tag im Alter von 1 bis 3 Jahren und von 0,74 mg/Tag im Alter von 4 bis 8 Jahren. Unter Annahme einer durchschnittlichen Bioverfügbarkeit von 11% wurden EARs und RDAs von 3,0 bzw. 7,0 mg Fe/Tag für Kinder von 1 bis 3 Jahren und von 4, 1 bzw. 10,0 mg Fe/Tag für Kinder von 4 bis 8 Jahren abgeleitet.

Kinder und Jugendliche im Alter von 9 – 18 Jahren

Die Überlegungen des US-FNB für diese Altersgruppe waren analog, außer dass die Schätzungen für den Zugewinn an Körpergewicht und die Veränderungen der Hämoglobinkonzentration den Wachstumsschub während der Pubertät berücksichtigten. Die mediane Wachstumsrate verdoppelt sich bei Jungen in diesem Alter. Bei Mädchen wird ein Zuwachs von 50% erreicht; ein medianer menstrueller Blutverlust mit einer schiefen Verteilung von 27,6 mL pro Monat (Verluste > 100 mL/Monat beim 95. Perzentil) wurde ebenfalls berücksichtigt [115]. Unter der Annahme einer Hämoglobinkonzentration von 131 g Hämoglobin/L + 0,28 x Alter (in Jahren) bei Mädchen zwischen 14 und 20 Jahren [100] wurde ein medianer menstrueller Eisenverlust von 0,45 mg Fe/Tag errechnet. Bei der Berechnung der RDA wurde vorausgesetzt, dass die Menstruation bei einem Alter von 14 Jahren einsetzt. Jedoch beträgt in den USA das Durchschnittsalter bei der Menarche etwa 12,5 Jahre. Um dies zu berücksichtigen, sollte ein medianer menstrueller Eisenverlust von 0,45 mg Fe/Tag bei denjenigen Mädchen addiert werden, deren Menstruation schon früher als mit 14 Jahren einsetzt, so dass sich eine Erhöhung der RDA um 2,5 mg Fe/Tag ergibt [73].

Diese Überlegungen führen zu EAR- und RDA-Werten von 5,9 bzw. 8,0 mg Fe/Tag für Jungen im Alter von 9 bis 13 Jahren und von 5,7 bzw. 8,8 mg Fe/Tag für Mädchen. Für die Altersgruppe von 14 bis 18 Jahren betragen die EAR- und RDA-Werte 7,7 bzw. 11,0 mg Fe/Tag bei Jungen und 7,9 bzw. 15 mg Fe/Tag bei Mädchen. Die Empfehlungen der FAO/WHO [75] und der DGE [77] liegen nahe bei diesen Werten, insbesondere wenn die von der FAO/WHO angesetzte geringere Bioverfügbarkeit berücksichtigt wird.

Überarbeitete Empfehlungen für die tägliche Eisenaufnahme – einige zusätzliche Überlegungen

Die empfohlene tägliche Eisenaufnahme auf der Grundlage des Bedarfs festzulegen ist ein solides Konzept, wenn es darum geht, Eisenmangel und Eisenüberladung gleichzeitig zu vermeiden (Tabelle 2). Der auf Prozent bezogene Ansatz des US-FNB bezieht alle Komponenten des Bedarfs mit ein – wie z. B. basalen Eisenverlust, Zuwachs an Hämoglobinmasse, Speichereisen sowie nicht in Speicherproteinen gebundenes Gewebeeisen während des Wachstums, menstruelle Blutverluste, Schwangerschaft und Bioverfügbarkeit – und verwendet sie als Grundlage für vorsichtige Schätzungen. Ein kritischer Punkt bei diesem Ansatz ist die unflexible Suche nach einer einzelnen Zahl für jede der Komponenten, obwohl Schätzungen für die

Standardabweichung vorgelegt werden. Dieses Problem wurde vom US-FNB teilweise anerkannt. So wurde das Alter bei der Menarche auf 14 Jahre festgelegt, jedoch muss der wahrscheinliche Fall eines früheren Einsetzens der Menstruation entsprechend berücksichtigt werden.

Die Unterschiede zwischen den Empfehlungen des US-FNB, der FAO/WHO und anderer Gremien könnten Aufschluss über Probleme bei der Ableitung von Empfehlungen für unterschiedliche geographische Regionen geben. Z. B. wurden die RDAs in den USA ausdrücklich für die US-Bevölkerung entwickelt, und zwar auf der Basis von verlässlichem Datenmaterial zum durchschnittlichen Körpergewicht und den konsumierten Nahrungsmitteln. Wenn jedoch diese RDAs eingesetzt werden, um den Eisenbedarf der Bevölkerungen von Drittweltländern zu bestimmen, müssen offensichtliche Unterschiede zur Situation in den USA beachtet werden. Der kritischste Punkt in diesem Zusammenhang ist die prozentuale Resorption von 18%, die eine Kost mit guter Bioverfügbarkeit des Eisens voraussetzt. Bei der typischen Ernährungsweise in einem Drittweltland, die fast ausschließlich auf vegetarischen Nahrungsmitteln wie Reis, Mais oder Hirse basiert, liegt die Bioverfügbarkeit des Eisens eher um 5% [116]. Die FAO/WHO ist auf dieses Problem eingegangen, indem sie ihre Empfehlungen an unterschiedliche Bioverfügbarkeiten infolge der in den verschiedenen Ländern jeweils üblichen Ernährungsweise angepasst hat (siehe Tabelle 1).

Ein weiteres Problem liegt in der Wahl des durchschnittlichen Körpergewichts bei der Ableitung von Eisenverlusten. Die US-Werte beruhen auf Daten zum Körpergewicht in den verschiedenen Altersgruppen aus den USA [114]. Jedoch unterscheiden sich diese wahrscheinlich beträchtlich von den entsprechenden Daten aus Drittweltländern. Darüber hinaus haben, was Eisenverluste angeht, sowohl das US-FNB als auch die FAO/WHO die Daten von Green et al. [99] verwendet. Bei dieser solide und in Kollaboration durchgeführten Studie wurden chemische Methoden und Isotopentechniken zur Untersuchung von weißen US-Amerikanern, venezolanischen Mestizen, südafrikanischen Bantus und Südafrikanern indischer Herkunft eingesetzt. Die gepoolte und gewichtete durchschnittliche Eisenausscheidung betrug etwa 1 mg Fe/Tag. Die Eisenausscheidung war bei den Bantus doppelt so hoch wie bei den anderen 3 Gruppen, was dem im Durchschnitt besseren Eisenstatus dieser Population zugeschrieben wurde. Es scheint also ethnische und ökologische Faktoren zu geben, die zu starken Variationen beim Eisenbedarf führen, so dass die Studie von Green et al. [99] für einige Regionen der Erde falsche Richtwerte liefert. Da die Bevölkerungen Chinas und Indiens zusammen ein Drittel der Weltbevölkerung ausmachen, sollten idealerweise alle allgemeinen Empfehlungen, wie z. B. die der FAO/WHO, Daten zum aktuellen empirischen Eisenumsatz aus diesen beiden bedeutenden Ländern gewichtend mit einbeziehen.

Ein deutlicher Unterschied besteht zwischen FAO/WHO [75] und dem SCF der EU einerseits und US-FNB [73] und DACH/DGE [77] andererseits hinsichtlich der Empfehlungen für die Eisenaufnahme während der Schwangerschaft. Die vom US-FNB und von der DGE empfohlenen RDAs liegen bei 27 bzw. 30 mg Fe/Tag (Tabelle 1). Diese Werte sind hoch und lassen sich in manchen Fällen nur durch eine niedrig dosierte Eisensupplementierung erreichen. Die FAO/WHO nimmt an, dass zu Beginn der Schwangerschaft die Eisenspeicher völlig

Tabelle 2 Bestimmung des täglichen Eisenbedarfs während verschiedener Lebensphasen nach Empfehlung des FNB.

Erwachsene Männer: 1,53 mg Fe/Tag
 Basaler Eisenverlust ($14 \mu\text{g}/\text{kg}$ pro Tag) x durchschnittliches Körpergewicht (77,4 kg) = 1,53 mg Fe/Tag
 Erwachsene Frauen: 1,42 mg Fe/Tag
 Basaler Eisenverlust ($14 \mu\text{g}/\text{kg}$ x Tag) x durchschnittliches Körpergewicht (64 kg) = 0,896 mg Fe/Tag
 Menstrueller Eisenverlust (35,5 mL/Menstruationszyklus; 135 g Hb/L; $3,39 \mu\text{g}$ Fe/g Hb) = 0,51 mg Fe/Tag
 Schwangerschaft: 1070 mg Fe/Schwangerschaft
 (dividiert durch 280 Tage ergäbe einen Durchschnittswert von 3,8 mg Fe/Tag – diese Berechnung wurde nicht angestellt wegen der beobachteten großen Unterschiede im Verlauf der Schwangerschaft)
 Basaler Eisenverlust ($14 \mu\text{g}/\text{kg}$ x Tag) x durchschnittliches Körpergewicht (64 kg)
 = 0,896 mg Fe/Tag x 280 Tage = 250 mg
 Eiseneinlagerung in Fetus und Plazenta = 320 mg
 Zuwachs an Hb-Masse = 500 mg
 Laktation: 1,17 mg Fe/Tag
 Basaler Eisenverlust ($14 \mu\text{g}/\text{kg}$ pro Tag) x durchschnittliches Körpergewicht (64 kg) = 0,896 mg Fe/Tag
 Verlust mit der Milch ($0,35 \text{ mg Fe/L}$ Milch x $0,78 \text{ L/Tag}$) = 0,27 mg Fe/Tag
 Kein Verlust durch Menstruation angenommen
 Säuglinge im Alter von 0 – 6 Monaten: 0,27 mg Fe/Tag
 Aufnahme mit der Muttermilch ($0,35 \text{ mg Fe/L}$ Milch x $0,78 \text{ L/Tag}$) = 0,27 mg Fe/Tag
 Säuglinge im Alter von 7 – 12 Monaten: 0,69 mg Fe/Tag
 Basaler Eisenverlust ($0,03 \text{ mg Fe/kg}$ pro Tag) x 9 kg = 0,27 mg Fe/Tag
 Zuwachs an Hb-Masse: Wachstumsgeschwindigkeit ($13,3 \text{ g/Tag}$ x 70 mL Blut/kg , Hb 120 g/L ; $3,39 \mu\text{g}$ Fe/g Hb) = 0,37 mg Fe/Tag
 Nicht-gespeichertes Gewebeeisen: Gewichtszuwachs ($13,3 \text{ g/d}$) x $0,7 \text{ mg Fe/kg}$ Körpergewicht
 = 0,009 mg Fe/Tag
 Vergrößerte Eisenspeicher: 12% des gesamten Eisens im Körper = 0,05 mg/Tag
 Kinder im Alter von 1 – 3 Jahren: 0,54 mg Fe/Tag (mediane Gesamteiseneinlagerung + basaler Eisenverlust)
 Mediane Gesamteiseneinlagerung = 0,21 mg Fe/Tag
 [Hb-Masse = Gesamtblutvolumen x Hb aus altersbezogenen Tabellen: 0,18 mg Fe/Tag
 + nicht-gespeichertes Gewebeeisen = Änderung des Körpergewichts
 ($2,29 \text{ kg/Jahr}$) x $0,7 \text{ Fe/kg}$: 365 Tage = 0,004 mg Fe/Tag
 + Fe-Speicher = Zuwachs an Hb-Masse (mg/Tag) + Zuwachs an Gewebe-Hb (mg/Tag)
 x 12% (= gespeicherte Fraktion) = 0,023 mg Fe/Tag]
 Basaler Eisenverlust = 0,33 mg Fe/Tag
 ($0,538 \text{ mg Fe/m}^2$ pro Tag, adaptiert von erwachsenen Männern x altersbezogene Körperoberfläche aus Tabellen)
 Kinder im Alter von 1 – 8 Jahren: 0,74 mg Fe/Tag (mediane Gesamteiseneinlagerung + basaler Eisenverlust)
 Mediane Gesamteiseneinlagerung = 0,27 mg Fe/Tag
 Basaler Eisenverlust = 0,47 mg Fe/Tag
 Kinder und Jugendliche im Alter von 9 – 18 Jahren: 1,93 mg Fe/Tag
 [Fe-Verlust + Zuwachs an Hb-Masse + nicht-gespeichertes Eisen (+ menstrueller Fe-Verlust)]
 (Schätzwert für einen 14-jährigen Jungen)
 Basaler Eisenverlust ($14 \mu\text{g}/\text{kg}$ x Körpergewicht aus altersbezogenen Tabellen) = 0,75 mg Fe/Tag
 Zuwachs an Hb-Masse (Blutvolumen: 75 mL/kg für Jungen x durchschnittlicher Zuwachs an Körpergewicht (z. B. $10,4 \text{ kg/Jahr}$ für Jungen von 13–14 Jahren) x altersbezogene Hb-Konzentration x ($3,39 \mu\text{g}$ Fe/g (Hb)) = 1,18 mg Fe/Tag
 Zuwachs an nicht-gespeichertem Eisen in Geweben ($0,13 \text{ mg Fe/kg}$) x Gewichtszuwachs (kg/Jahr)/365 Tage) = 0,004 mg Fe/Tag
 Menstruelle Eisenverluste (28 mL/28 Tage ; Hb 131 g/L ; $3,39 \text{ mg Fe/g Hb}$) = 0

entleert sind, und empfiehlt eine hochdosierte Eisensupplementierung mit 100 mg/Tag während der ersten Hälfte der Schwangerschaft. Obwohl diese Annahme höchstwahrscheinlich realistisch ist, zeigten die Erfahrungen aus 30 Jahren Eisensupplementierungsprogramm in Indien nur einen geringen Einfluss auf den Eisenstatus [117]. Deshalb wurde eine routinemäßige parenterale Eisensupplementierung in Indien diskutiert [118], am Ende jedoch als völlig ungeeignet angesehen wegen des mit parenteralen Injektionen verbundenen Risikos für HIV- und Hepatitisinfektionen

sowie der, wenn auch seltenen, Möglichkeit der Anaphylaxie, die mit der Verwendung von Eisendextran einhergeht [119]. Ein alternativer Ansatz ist es, zur Vorbereitung auf eine spätere Schwangerschaft durch hohe Eisenaufnahme mit der Nahrung oder niedrig dosierte Eisensupplementierung während der Postpartalzeit Eisenspeicher aufzubauen [119]. Dieser Ansatz wurde von der DGE [77] übernommen und scheint vielversprechend in Europäischen Ländern mit ihren hochwertigen Lebensmitteln, die hohe Eisenresorptionsraten mit sich bringen. Angesichts der Nebenwirkungen

einer hochdosierten Eisensupplementation (siehe Abschnitt „Sicherheitsabwägungen für die Eisenaufnahme“) empfiehlt Viteri, auch in Entwicklungsländern zu versuchen, die Eisenspeicher durch niedrig dosierte Eisensupplementation teilweise zu füllen, z. B. indem Eisen während der Postpartalzeit in wöchentlichen Intervallen verabreicht wird. Unter der Annahme von 300 mg gespeichertem Eisen zu Beginn einer Schwangerschaft und eines Nettoverlusts von 800 mg Fe während ihres Verlaufs (siehe Abschnitte „Schwangerschaft“ und „Laktation und Postpartalphase“), reduziert sich der Eisenbedarf während der 26 Wochen des zweiten und dritten Trimesters auf 500 mg Eisen. Dies entspricht 20 mg Eisen pro Woche oder 2,7 mg Fe/Tag (Viteri FE, persönliche Mitteilung, 2006). Bei einer Bioverfügbarkeit von 25 bis 30% während der Schwangerschaft entspricht dies einer Aufnahme von 60 bis 80 mg Fe/Woche oder 10 mg Fe/Tag; das Eisen kann in Form einer wöchentlichen Supplementierung oder über die Nahrung zugeführt werden [41]. Dieses Konzept verdient eine Erprobung.

Sicherheitsabwägungen für die Eisenaufnahme

Risikoanalyse

Die Risikoanalyse beginnt mit der Identifizierung möglicher Gefahren, d. h. mit einer Übersicht über das Potenzial eines Spurenelements, gesundheitsschädigende Wirkungen auszulösen, und einer qualitativen Beschreibung der Art dieser Gefahren. Der nächste Schritt ist die Etablierung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung für den kritischsten gesundheitsschädigenden Effekt auf der Basis pulzierter Studien und die Identifizierung eines „no observed adverse effect level“ (= NOAEL; Konzentration, bei der keine unerwünschten Effekte beobachtet werden) oder eines „lowest observed adverse effect level“ (= LOAEL; niedrigste Konzentration, bei der noch unerwünschte Effekte beobachtet werden). Dann muss der Grad der Unsicherheit abgeschätzt werden, der nach Ansicht des beurteilenden Gremiums mit der Extrapolation von einer beschränkten Anzahl von Beobachtungen auf die gesamte Population einhergeht. Diese Abschätzung geht als „Unsicherheitsfaktor“ in die Obergrenze für die Zufuhr ein. Dabei muss z. B. einer Extrapolation von Daten aus Tierversuchen auf den Menschen, von einer geringen Anzahl Freiwilliger auf die gesamte Population oder von gesunden, jungen erwachsenen Männern auf Kinder, schwangere Frauen oder ältere Menschen [120] Rechnung getragen werden. Der NOAEL oder LOAEL werden durch den Unsicherheitsfaktor dividiert, was zu einer Obergrenze für die sichere Einnahme führt, die niedriger oder höchstens ebenso hoch wie der NOAEL ist. Für essentielle Spurenelemente wie Eisen muss die Obergrenze über der RDA liegen, um das Risiko des Eisenmangels auszuschließen.

Eisen ist vom deutschen Bundesinstitut für Risikobewertung in die Gruppe der Nährstoffe mit hohem Risiko eingestuft worden [121]. Eisen kann direkte Irritation und Erosion der Magenschleimhaut sowie oxidative Schädigung von Lipidmembranen, Proteinen und DNA hervorrufen (siehe Abschnitt „Eisenhomöostase und das Potenzial des Eisens für schädliche Auswirkungen“). Außerdem kann Eisen Entzündungen stimulieren oder, als essentieller Nährstoff, das Wachstum von pathogenen Mikroorganismen fördern.

Aufgrund dieses Potenzials kann Eisen Schädigungen im Darmlumen, im Gefäßsystems, im Interstitialraums sowie in Zellen vermitteln. Das Risiko ist in denjenigen Kompartimenten am höchsten, welche kritische Eisenkonzentrationen aufbauen, entweder trotz oder aufgrund der Mechanismen der Eisenhomöostase. Einige Schritte im Verfahren der Risikoanalyse (siehe Abschnitt „Risikoanalyse“) verursachen Probleme bei dem Versuch, eine Obergrenze für Eisen abzuleiten. Diese Probleme werden weiter unten diskutiert, zusammen mit einer kurzen Übersicht über die Daten, auf denen sie beruhen.

Beobachtungen an Tieren

Die LD50-Werte (= mediane letale Dosis) für Eisen(II)-sulfat, -succinat und -gluconat nach einer einzelnen oralen Dosis liegen für Mäuse bei 560, 320 und 230 mg Fe/kg Körpergewicht. Eine ähnliche Reihenfolge hinsichtlich der durch diese Komponenten induzierten, eisenabhängigen Schädigungen wurde auch bei männlichen Ratten nach wiederholter oraler Gabe von 50 und 100 mg Fe/kg Körpergewicht über 12 Wochen [122] beobachtet sowie für die emetische Wirkung und die gastrointestinale Schädigung bei Katzen und Kaninchen [123]. Die Mechanismen der Eisenhomöostase und die beobachteten Schäden sind beim Menschen und bei Nagetieren ähnlich. Jedoch gibt es hinsichtlich der quantitativen Aspekte der Eisenkinetik beträchtliche Unterschiede zwischen Mensch, Ratten und Mäusen und sogar zwischen verschiedenen Mausstämmen. Dies macht die quantitative Extrapolation von Daten aus Tierversuchen auf den Menschen schwierig wenn nicht unmöglich [124–126].

Gesundheitsschädigende Wirkungen des Eisens im Magen-Darm-Trakt

Die prozentuale Eisenresorption nach oraler Einnahme beträgt 10 bis 20% oder weniger. Daher verbleiben 80 bis 90% des konsumierten Eisens im Darmlumen und können dort durch verschiedene Mechanismen in toxischen und therapeutischen Dosen beträchtlichen Schaden auslösen.

Akute orale Eisenvergiftung

Überdosierung oraler Eisenpräparate verursacht Erosionen der Schleimhaut in Magen und Darm. Das Erbrechen von Blut und blutiger Durchfall sind die ersten Symptome einer akuten Eisenvergiftung, gefolgt von einer symptomfreien Zeit von bis zu 24 Stunden. Gastrointestinale Stenosen sind mögliche Langzeitfolgen solcher Schädigungen und können chirurgische Eingriffe erforderlich machen. Orale Dosen von 180 bis 300 mg Fe/kg Körpergewicht können beim Menschen tödlich sein; orale Dosen unter 10 bis 20 mg/kg Körpergewicht sind nicht akut toxisch und scheinen einen NOAEL für diese Effekte zu repräsentieren [122]. Kleinkinder sind besonders gefährdet [127], da sie durch Zufall oder unglückliche Umstände leicht einer im Verhältnis zum Körpergewicht hohen Dosis Eisen ausgesetzt sein können. Diese Effekte zeigen eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die dafür erforderlichen Dosen sind jedoch viel zu hoch, um auf

dieser Grundlage eine Obergrenze für die Eisenaufnahme mit der Nahrung abzuleiten.

Nebenwirkungen therapeutischer Dosen

Die Einnahme oraler Eisenpräparate in therapeutischen Dosen löst häufig Übelkeit, Erbrechen und Beschwerden im Oberbauch aus [128–132]. Diese Effekte scheinen auf eine Irritation der Schleimhaut sowie eine veränderte gastrointestinale Motilität zurückzugehen und sind von der Konzentration des labilen Eisens im Lumen abhängig [133]. Mit steigender Dosis nimmt auch der Prozentsatz der betroffenen Patienten zu [134]. Der LOAEL für Beschwerden im vorderen Darm liegt bei Einzeldosen zwischen 50 mg Fe [128], 60 mg Fe [130] oder gar 80 mg Fe bei Schwangeren [135]. Durchfall oder Verstopfung treten bei etwa 6% der therapeutischen Interventionen mit Eisen auf und scheinen weniger dosisabhängig zu sein. Daneben führt die orale Einnahme von Eisen zu einer harmlosen Schwarzfärbung des Stuhls.

Im vorderen Dünndarm stehen die gesundheitsschädigenden Wirkungen in direktem Zusammenhang mit der eingenommenen Eisendosis [133]. Effekte im Kolon korrelieren weniger gut mit der eingenommenen Dosis, da Unterschiede hinsichtlich der Resorption, der Darmpassagezeit und der Bindung an Nahrungsmittelliganden die Verfügbarkeit der Eisenionen beeinflussen. Nichtsdestoweniger sind die Daten hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen eingenommenen Eisendosen und eisenvermitteltem oxidativem Stress im Kolon sowie dessen vermutetem Einfluss auf lokale Entzündungen und Karzinogenese weniger widersprüchlich als bei anderen Organen, wo die lokale Verfügbarkeit des Eisens durch zusätzliche homöostatische Mechanismen beeinflusst wird (siehe Abschnitt „Eisenhomöostase und das Potenzial des Eisens für schädliche Auswirkungen“).

Die soliden Daten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung für die eisenabhängige Erosion und Irritation der Schleimhaut im Darmbereich haben das US-FNB [73] veranlasst, auf dieser Grundlage eine Obergrenze für die sichere Eisenaufnahme mit der Nahrung abzuleiten. Die gesundheitsschädigende Wirkung hängt ab von den Konzentrationen an freiem Eisen im Lumen. Sie sind am höchsten, wenn Eisenpräparate auf nüchternen Magen eingenommen werden, und nicht von Eisenliganden in der Nahrung beeinflusst werden (siehe Abschnitt „Die Grundlagen für Empfehlungen zur Eisenaufnahme“). Daher sind die Irritation und Erosion der Mucosa durch labile Eisenionen nach der Einnahme pharmakologischer Dosen von Eisenpräparaten auf nüchternen Magen kein realistisches Szenario, um das Risiko bei der Aufnahme von Eisen mit der Nahrung bei niedrigeren Konzentrationen und in der Gegenwart von Nahrungsmittelliganden zu beurteilen [136].

Orales Eisen und oxidativer Stress im Darmlumen

Nach Verabreichung von 80 mg Eisen über eine Magensonde erhöhte sich die TBARS-Konzentration im Lumen des Zwölffingerdarms freiwilliger menschlicher Probanden innerhalb von 30 Minuten deutlich. Dies deutet auf eine oxidative Schädigung im Darmlumen [137], die mit einem signifikanten Anstieg der antioxidativen Kapazität (in Troloxäquivalenten), Veränderungen der Expression von

Genen für G-Protein-Rezeptor-gekoppelte Signalwege, Komponentaktivierung und Störungen des Zellzyklus [138] einhergeht und zu den direkten gastrointestinalen Nebenwirkungen oraler Eisenpräparate hinzukommt.

Zwei Wochen Supplementierung menschlicher Freiwilliger mit 19 mg Fe/Tag erhöhte die Konzentration des verfügbaren Eisens in den Faeces von 60 auf 300 mmol Fe/L und steigerte die Produktion freier Radikale signifikant um 40%; es wird angenommen, dass es hierdurch zur Karzinogenaktivierung aus Vorläufern in der Nahrung kommt [139]. In Übereinstimmung mit diesen Befunden führt die Zugabe von 100 mg Fe pro kg Futter im Kolon von Ratten zu einem geringen, aber signifikanten Anstieg der Zellproliferation [140]. Luminales Eisen im Kolon von Ratten katalysierte eine gesteigerte Produktion freier Radikale durch Bakterien [141] und förderte das Wachstum von dimethylhydralazin- oder azoxymethyl-induzierten Tumoren im Kolon bei Mäusen [142]. Im Gegensatz dazu übte Phytat aufgrund seiner hohen Eisenbindungskapazität eine protektive Wirkung aus [143] und schützte bei Schweinen das Kolon vor Lipidperoxidation [144]. Darüber hinaus steigerte bei Mäusen mit chemisch induzierter Colitis ulcerosa Futter mit dem doppelten Eisengehalt signifikant die colitis-assoziierte Inzidenz kolorektaler Tumoren [28].

Eisen im Lumen und Kolonkarzinogenese

Das erneute Auftreten humaner kolorektaler Adenokarzinome nach operativer Entfernung war mit der oralen Einnahme von Eisen und erhöhten Ferritinkonzentrationen im Serum assoziiert [145–148]. Bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen war die Eisenkonzentration im Serum geringfügig, aber signifikant erhöht [149]. Eine Fall-Kontroll-Studie, in der der Einfluss des Rauchens, des Geschlechts und des Alkoholkonsums berücksichtigt wurden, zeigte einen Zusammenhang zwischen der Ferritinkonzentration im Serum und Kolonadenomen [150]. Das relative Risiko für Kolorektalkarzinome, Kolonadenome und hämatologische maligne Tumoren war ebenfalls erhöht bei Heterozygotie für die hereditäre Hämochromatose [151]. Einflussfaktoren wie hoher Fleischkonsum und niedriger Konsum von Ballaststoffen und Phytat müssen jedoch berücksichtigt werden. So erniedrigt Phytat die Konzentration an verfügbarem Eisen im Lumen, und Ballaststoffe beschleunigen gleichzeitig die Darmpassage der Faeces, so dass die Exposition gegenüber Karzinogenen in der Nahrung verkürzt wird.

Eisen im Lumen und intestinale Pathogene

Die Rolle des Eisens als essentieller, wachstumslimitierender Nährstoff für intestinale Pathogene ist ein dritter Mechanismus, über den ein erhöhter luminaler Eisengehalt schädigend wirken kann. Eine Metaanalyse zeigte, dass die Inzidenz von Durchfällen während der Eisensupplementation signifikant zunimmt [152]. Andererseits wurde vorgeschlagen, dass gesteigerter oxidativer Stress im Darmlumen bei Erwachsenen, die zweimal pro Woche mit 60 mg Fe behandelt wurden, die niedrigere Reinfektionsrate mit intestinalen Helminthen erklären kann [153]. Die Wirkung von Eisen auf gastrointestinale Pathogene ist also in qualitativer und quantitativer Hinsicht schwierig zu beurteilen und kann zur Ableitung einer Obergrenze nicht herangezogen werden.

Gesundheitsschädigende Wirkungen des Eisens im Gefäßsystem

Die Etablierung einer klaren Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen oraler Verabreichung von Eisen und möglichen Effekten im Gefäßsystem wird erschwert aufgrund der homöostatischen Regulation der Eisenresorption und des Abtransports von Eisen über den Interstitialraum in die Zellen, der bei Eisenmangel verstärkt vonstatten geht. Toxische Effekte bei exzessiv hohen Dosen sind möglicherweise angenommen.

Akute Eisenvergiftung

Im Verlauf einer akuten Eisenintoxikation nach oraler Einnahme von 180 bis 300 mg Fe/kg Körpergewicht verursachen große Mengen resorbierten Eisens Schocksymptome durch Erweiterung der Arteriolen, Kapillarleck und Herzversagen. Diese Symptome treten nicht auf bei therapeutischen oder prophylaktischen Dosen, da der NOAEL für akute Eisenintoxikation bei 10 bis 20 mg Fe/kg Körpergewicht liegt [127,154].

Atherogene Effekte

Die möglichen Einflüsse des Eisens auf das kardiovaskuläre Risiko werden höchst kontrovers diskutiert [136,155], was zum Teil an der Schwierigkeit liegt, bei den zu Grunde liegenden pathogenen Feedback-Mechanismen zwischen Ursache und Wirkung zu unterscheiden. Selbst eine signifikante Korrelation zwischen Atherosklerose und Serumferritin [156] lässt offen, ob das Ferritin in diesem Fall gut gefüllte Eisenspeicher repräsentiert oder ob es als Antwort auf die entzündungsauslösende Wirkung der Atherosklerose erhöht wurde. So kann eine Ursache-Wirkungs-Beziehung weder bewiesen noch widerlegt werden.

Die Diskussion begann mit der Beobachtung eines 2,2-fach höheren relativen Risikos für akuten Myokardinfarkt (= AMI) in Ostfinland bei Ferritinkonzentrationen im Serum von mehr als 200 mg/L. Solche Ferritinkonzentrationen werden bei etwa 18% der Männer in den USA und in Europa gefunden [8,73]. Follow-up-Studien ergaben widersprüchliche Resultate. In den meisten Folgestudien korrelierte das kardiovaskuläre Risiko mit dem Füllstand der Eisenspeicher, obwohl oft keine Signifikanz erreicht wurde [73], nicht einmal dann, wenn die entsprechenden Daten einer Metaanalyse unterworfen wurden [159]. Die Transferrinsättigung und die Eisenkonzentration im Serum als Maß für die Eisenspeicher reagieren weniger auf Veränderungen der Eisenbeladung als vielmehr auf den Turnover des erythrozytären Eisenpools; alle diese Faktoren korrelieren kaum mit dem kardiovaskulären Risiko [160]. Dagegen spiegelt die Ferritinkonzentration im Serum die Eisenspeicher direkt wider, wenn sie nicht durch Entzündungsprozesse beeinflusst wird. Deshalb wurden bei den besser kontrollierten Studien die Eisenspeicher anhand des Serumferritins zusammen mit Entzündungsparametern wie CRP, Blutbild (WBC), Blutsenkungsgeschwindigkeit und Leberenzymen bestimmt [160]. Der Serum-Transferrinrezeptor (= TfR) wird weniger stark von Entzündungen beeinflusst als das Serumferritin. Dieser Parameter reagiert eher auf Eisenmangel anstatt auf Eisenüberladung und kann deshalb verwendet

werden, um nachzuprüfen, ob erhöhte Serumferritinspiegel aufgrund einer Entzündung oder infolge gut gefüllter Eisenspeicher vorliegen [161]. Serumferritin und TfR wurden zusammen mit CRP und der Blutsenkungsgeschwindigkeit in zwei Studien gemessen, bei denen eine signifikante Korrelation zwischen hohen Eisenspeichern und dem kardiovaskulären Risiko gezeigt wurde [160,162]. Wie jedoch oben erwähnt können selbst solche gut kontrollierten Daten nicht zwischen dem inflammatorischen Stimulus einer aufflackernden Atherosklerose auf die Ferritinexpression und dem möglichen Einfluss hoher Eisenspeicher auf das Fortschreiten der Atherogenese unterscheiden [125].

Die Beobachtungen zum Zusammenhang zwischen der Eisenaufnahme mit der Nahrung und dem Risiko für einen Infarkt sind ebenfalls widersprüchlich. Die Bestimmung der Eisenaufnahme durch 4-Day-Recall legt nahe, dass das Risiko für einen AMI mit jedem zusätzlichen Milligramm an eingenommenem Eisen um 5% [157] bzw. um 8,4% [162] ansteigt. Die Abschätzung des gesamten im vorangegangenen Jahr aufgenommenen Eisens korrelierte nur wenig mit dem Risiko für einen AMI [160], während für die Aufnahme von Häm-Eisen eine signifikante Korrelation gefunden wurde [160,163]. Jedoch stellt die Aufnahme von Cholesterol aus dem konsumierten Fleisch möglicherweise einen Confounder für die Aufnahme von Häm-Eisen dar. So gibt es weder Belege für eine Ursache-Wirkungs-Beziehung noch eine verlässliche Dosis-Wirkungs-Beziehung als solide Basis für die Ableitung einer Obergrenze für die Eisenzufuhr.

Intrazelluläre und interstitielle Effekte des Eisens

Die orale Aufnahme von Eisen mit Veränderungen der interstitiellen oder intrazellulären Eisenkonzentration sowie mit pathophysiologischen Vorgängen in Zellen in Verbindung zu bringen, ist noch problematischer als im Fall des intravaskulären Kompartiments. Die Eisenhomöostase im Interstitialraum scheint eine Funktion des Austauschs von gelösten Stoffen und Transferrin [164] zwischen dem Plasma und diesem Kompartiment zu sein. Im Gegensatz dazu ist die zelluläre Eisenaufnahme ein streng regulierter Prozess, der mit dem zellulären Eisenbedarf verknüpft ist und durch das IRE/IRP-System und möglicherweise weitere Mechanismen vermittelt wird. Der Abtransport von Eisen aus dem Plasma über den Interstitialraum in die Zellen erfolgt bei Eisenmangel verstärkt, so dass ein bei Eisenmangel zur Supplementierung verabreichter Eisenbolus wahrscheinlich rascher aufgenommen wird als z. B. bei adäquatem Eisenstatus. In Zellen und im Interstitialraum ist Eisen möglicherweise an der Induktion von Fibrosen und Karzinomen beteiligt und dient u. U. auch als essentieller Nährstoff bei der Replikation von Pathogenen [38]. Eine Korrelation zwischen einem hohen Eisenstatus und der Prävalenz von Typ-II-Diabetes ist ebenfalls vorgeschlagen worden [165,166], obwohl diese Hypothese durch weitere Belege gestützt werden muss.

Eisenabhängige Fibrose

Gewebekonzentrationen von 400 mmol Fe/g Trockengewicht erhöhen das Risiko für Leberfibrose [167]. Dies wurde bei

hereditärer Hämochromatose, sekundärer Hämochromatose [168,169] und bei der Bantu-Siderose [170] beobachtet.

Eisen und Karzinogenese

Es gibt Hinweise darauf, dass Homozygotie für hereditäre Hämochromatose bei Patienten mit Leberzirrhose das Risiko für Leberkarzinome erhöht [171]. Einige Studien legen möglicherweise nahe, dass hohe Eisenkonzentrationen im Lumen, nicht aber hohe Eisenspeicher, bei der Pathogenese kolorektaler Tumoren eine Rolle spielen (siehe Abschnitt „Eisen im Lumen und Kolonkarzinogenese“). Hinsichtlich anderer Organe sind die epidemiologischen Belege für eine Rolle des Eisens bei der Karzinogenese spärlich und widersprüchlich. Dies gilt für extrahepatische Malignome bei hereditärer Hämochromatose [172,173] und bei der Bevölkerung insgesamt [174–178].

Im Gegensatz dazu induzierte eine oxidative DNA-Schädigung reproduzierbar Nierenadenokarzinome bei Ratten [179]. Nach intraperitonealer Injektion von löslichem Eisen-NTA findet das Eisen nach der glomerulären Filtration im Lumen und in den Zellen der proximalen Nierentubuli eine optimale Umgebung für Fenton-Reaktionen vor. Hier war die Lipidperoxidation klar mit der Induktion von Nierenkrebs bei Ratten assoziiert [180,181], da beide Effekte durch Verabreichung von Vitamin E signifikant reduziert wurden [182]. Das prooxidative Potenzial des Eisens kann also einhergehen mit dem Potenzial, die Karzinogenese zu fördern. Jedoch sind die Belege nicht überzeugend genug, um daraus eine Obergrenze für die Eisenaufnahme abzuleiten.

Eisen und bakterielle Infektionen

Das Wachstum pathogener Bakterien hängt davon ab, in welchem Umfang sie sich von ihrem Wirt Eisen verschaffen können. Umgekehrt ist es eine Verteidigungsstrategie des Wirts, die Verfügbarkeit von Eisen zu begrenzen, z. B. indem Eisen fest an Transferrin und Lactoferrin gebunden wird. So wird die Konzentration des labilen Eisens im Plasma auf Werte unter 10^{-18} reduziert, was für das Wachstum von Bakterien nicht ausreichend ist [183]. Darüber hinaus beschränken Hämopexin und Haptoglobin die Verfügbarkeit von Häm und Hämoglobin als alternative Eisenquellen für extrazelluläre Bakterien. Pathogene Bakterien produzieren Siderophore und spezialisierte Rezeptoren, um Eisen aus den Eisenbindungsproteinen des Wirts abzu ziehen [1]. So haben z. B. Neisseria-Spezies Transferrin- und Lactoferrin-Rezeptoren in ihrer äußeren Membran entwickelt, die durch Eisenmangel induziert werden [184]. Einige extrazelluläre pathogene Bakterien verwenden Häm als Eisenquelle, indem sie z. B. den Häm-Hämopexin-Komplex an Rezeptoren in ihrer äußeren Bakterienmembran binden und anschließend spalten. Einige Bakterien sezernieren „Hämophore“, die Hämoglobin oder Hämopexin binden und deren Transport zu den entsprechenden Rezeptoren in der äußeren Membran der Bakterien vermitteln [1].

Barry und Reeve [185] fanden durch E. coli verursachte Sepsis bei 2% polynesischer Neugeborener, die bei der Geburt parenteral 250 mg Eisendextran erhalten hatten; nachdem diese Maßnahme ausgesetzt worden war, lag die Prävalenz bei 0,2%. Des Weiteren stieg die Prävalenz der durch

E. coli verursachter Meningitis nach parenteraler Verabreichung von Eisen [186]. Das i.v. injizierte Eisendextran [187] induziert eine Hyperferrämie, die 2 bis 3 Tage anhält [188] und den Immunstatus beeinträchtigt [187]. Darüber hinaus war die bakterio statische Aktivität des Serums dieser Neugeborenen gegen das Wachstum der Coli-Bakterien in vitro reduziert [189]. Daher gilt die parenterale Verabreichung von Eisen bei Neugeborenen als kontraindiziert. Im Gegensatz dazu wurde in einer Reihe von Studien gezeigt, dass die Gabe von Eisen in malaria-freien Regionen den Eisenstatus verbesserte, ohne die Prävalenz von Infektionen zu erhöhen [190–192], ausgenommen Diarrhoe [152]. Insgesamt scheint der nicht resorbierte Anteil von oral supplementiertem Eisen die Prävalenz von Diarrhoe zu erhöhen, und parenterale Verabreichung von Eisen scheint bei Neugeborenen durch E. coli verursachte Sepsis und Meningitis zu fördern. Es gibt wenig Belege dafür, dass Eisen weitere bakterielle Infektionen begünstigt.

Eisen und Malaria

Intrazelluläre Pathogene scheinen stark von den Eisenvorräten des Wirts abhängig zu sein. Die Formen der Malaria-Plasmodien, die Erythrozyten befallen, sind nicht in der Lage, Häm-Eisen und transferringebundenes Eisen zu nutzen. Daher müssen sie den labilen Eisenpool (siehe Abschnitt „intrazelluläres Eisen“) in den Erythrozyten angreifen, der bei Eisenmangel [33] und nach Verabreichung von Eisenchelatoren klein ist [34].

Die geographischen Regionen mit hoher Prävalenz für Eisenmangel und endemische Malaria überlappen weitgehend (Abb. 3). Daher ist es von großem Interesse, den



Abb. 3 Die schachbrett-gemusterten Regionen, die den Äquator umgeben, sind Regionen mit sehr hoher Prävalenz für Eisenmangel. In vielen dieser Regionen ist Malaria endemisch. Die schwarzen Punkte zeigen Gebiete mit besonders hoher Malaria-Transmission, z. B. in Ostafrika, Amazonien sowie Gebiete in Südostasien und dem indonesischen Archipel.

Einfluss von Eisen auf die Transmission der Malaria und ihr klinisches Erscheinungsbild zu analysieren. Jedoch wird eine solche Analyse erschwert durch die komplexen Wechselwirkungen zwischen den Malariavektoren, der Umwelt und dem Wirt [193]. Darüber hinaus sind die Dosis und die Dauer der Eisenintervention, das Alter des Kindes, der immunologische Schutz durch Stillen, die jahreszeitliche Abhängigkeit der Malariatransmission sowie die Prävalenz der α -Thalassämie und der Sichelzellanämie von Bedeutung [24,194].

Um die Frage anzugehen, ob Eisenstatus und Eisensupplementierung den klinischen Verlauf der Malaria bei Kleinkindern beeinflussen, wurde eine großangelegte Studie auf Pemba bei Sansibar durchgeführt [38]. Insgesamt wurden 32.155 junge Probanden im Alter von 1 bis 35 Monaten eingeschlossen; es wurde der Einfluss einer täglichen oralen Supplementierung mit 12,5 mg Fe + 50 mg Folsäure im Vergleich mit derselben Dosis plus 10 mg Zn/Tag sowie mit Placebo auf Todesfälle und Krankenhauseinweisungen untersucht.

In beiden mit Eisen behandelten Gruppen waren ernste Zwischenfälle bei Malariaanfällen, die zu Krankenhauseinweisungen, Todesfällen oder beidem führten, um 12% häufiger. Darüber hinaus wurde bei malariainfizierten Kindern eine hohe Prävalenz von schweren unerwünschten Nebenwirkungen (RR 1,31) und Todesfällen (RR 1,61) aufgrund von Infektionen verzeichnet, die nicht im Zusammenhang mit Malaria standen. Beide Beobachtungen führten zu einem Abbruch der Studie nach der Hälfte der geplanten Dauer. Wie sich bei einer Subgruppe zeigte, traten bei den Kindern, die zu Beginn der Studie Eisenmangel aufwiesen und im Verlauf der Studie Eisen erhielten, weniger Fälle schwerer Verlaufsformen der Malaria auf als in der Placebogruppe.

Diese Ergebnisse stellen die aktuellen Empfehlungen in Frage, Kleinkindern im Alter von 6 bis 24 Monaten in Gebieten mit Anämie-Prävalenzen > 40% grundsätzlich Eisen und Folat in den in dieser Studie verwendeten Dosen zu verabreichen [195]. Die hier erhobenen Daten legen eher nahe, die Eisensupplementation in Regionen mit endemischer Malaria auf Kinder mit Eisenmangel zu beschränken, da diese offensichtlich von dem zusätzlichen Eisen profitierten, während bei ausreichend mit Eisen versorgten Kindern schwerere Krankheitsverläufe auftraten. Dies signalisiert die Notwendigkeit von Forschungsaktivitäten zur Definition eines optimalen Sets von Laborparametern, die vor Ort bestimmt werden können und bezahlbar sind. Zur Bestimmung des Eisenstatus wurde eine Kombination von Serumferritin und TfR vorgeschlagen [161]. Es gibt ein Kit zur Durchführung dieser Analysen vor Ort in Kapillarblut zusammen mit SGR, um Entzündungsprozesse zu quantifizieren [196]. Ein weiterer diskutierter Parameter ist das Zn-Protoporphyrin in Erythrozyten [38], obwohl dieses ebenfalls während der Akutphase reagiert [197]. Eine Alternative wäre die Entwicklung eines Algorithmus zur Identifizierung von Hochrisikogruppen für Eisenmangel unter Kindern.

Die WHO bereitet derzeit ein Statement vor, in dem sie sich gegen allgemeine Eisensupplementierungsprogramme bei Kindern in malaria-endemischen Regionen ausspricht, jedoch für die gezielte Eisensupplementation bei Kindern mit Eisenmangel. Gleichzeitige Gabe von Folsäure sollte in diesen Regionen vermieden werden, um die Behandlung der Malaria tropica mit Folat-Antimetaboliten nicht zu stören.

Obwohl die Wechselwirkung zwischen Eisen und Malaria ein Dilemma für Eisensupplementierungsprogramme in der Dritten Welt darstellt, kann sie als Basis für die Festlegung einer Obergrenze für Eisen nicht herangezogen werden.

Das Problem einer Obergrenze für die Eisenaufnahme

Die Festlegung einer Obergrenze unter Anwendung des üblichen Verfahrens [120] scheint auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten nicht durchführbar (Tabelle 3). Aufgrund der homöostatischen Mechanismen, die die Eisenkonzentrationen im Darmlumen, im Gefäßsystem und im Interstitialraum oder im Cytosol beeinflussen, ist es nicht möglich, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der oralen Aufnahme von Eisen und gesundheitsschädlichen Auswirkungen in diesen Kompartimenten abzuleiten. Das Zusammenspiel der homöostatischen Mechanismen und die Flexibilität, mit der einige dieser Mechanismen das Versagen anderer ausgleichen können, ist ausgesprochen komplex. Z. B. hat ein Knockout von IRP2 bei Mäusen überraschend wenig Konsequenzen für die Eisenhomöostase, das Wachstum und das Gedeihen der Tiere; seine Aufgaben scheinen von IRP1 übernommen zu werden [198]. Die Eisenhomöostase beeinflusst lokale Eisenkonzentrationen bei Eisenmangel und -exzess. Homöostatische Einflüsse unterscheiden die Eisenverteilung von der Verteilungskinetik von Xenobiotika und machen es schwierig, eine klare Beziehung zwischen der oralen Aufnahme von Eisen und der Eisenkonzentration in verschiedenen Kompartimenten des Körpers aufzustellen. Daher wurde vom SCF der EU keine Obergrenze für die Eisenzufuhr angegeben [199]. Eine Ausnahme bildet die dosisabhängige Schädigung des Darms nach Aufnahme von Eisen in dosierter Form. Jedoch scheint dieser Effekt als Basis für die Ableitung einer Obergrenze für mit der Nahrung aufgenommenes Eisen, wie es das US-FNB versucht hat, nicht geeignet, da der Einfluss von Nahrungsmittelliganden nicht berücksichtigt wird [73].

Unabhängig von diesen Problemen demonstriert die Vielzahl der zitierten Beobachtungen zu eisenvermittelten Risiken das bedeutende Potenzial einer exzessiven Eisenaufnahme, im Darm, im Gefäßsystem und auf der zellulären Ebene gesundheitliche Schäden auszulösen sowie in einer Wirt-Pathogen-Beziehung die Balance zugunsten des Pathogens zu verschieben. Im Lichte dieser Befunde scheint es angebracht, von einer Eisenaufnahme oberhalb derjenigen Konzentrationen abzuraten, die für eine Vermeidung von Mangelsymptomen erforderlich sind, und für die gut begründete Empfehlungen für gesunde Populationen zur Verfügung stehen. Das US-FNB stellt ausdrücklich fest, dass seiner Ansicht nach die Versorgung mit Eisen über den Bedarf hinaus keinen Nutzen bringt [73]. Wir stimmen mit dieser Feststellung voll und ganz überein. Es muss dennoch im Auge behalten werden, dass Kinder in blei- und cadmiumkontaminierten Regionen über ausreichende Eisenspeicher verfügen sollten, um die Stimulation der intestinalen Eisenresorption zu unterdrücken, die ansonsten mit einer erhöhten Resorption von Blei und Cadmium einhergehen würde [200].

Die therapeutische Verabreichung von Eisen, z. B. um Verluste bei Blutungen oder eine verminderte Aufnahme bei

Tabelle 3 Überlegungen zur Ableitung einer Obergrenze für die Eisenaufnahme.

US-FNB: Erwachsene	
Gewählter Endpunkt:	Reizung des Darms nach Einnahme von dosiertem Eisen
Literatur:	Frykman et al. (1994): 60 mg as LOAEL for iron-induced intestinal irritation
Ableitung:	Einnahme von 60 mg dosiertem Eisen plus 10 mg/g Eisen mit der Nahrung = 70 mg/Tag; Unsicherheitsfaktor (UF) wg. Verwendung eines LOAEL anstatt eines NOAEL = 1,5 Obergrenze = LOAEL/UF = (70 mg/Tag) / 1,5 = 45 mg Fe/Tag
Kritische Anmerkung: Gastrointestinale Reizung durch dosiertes Eisen ist in der Tat der einzige toxikologische Endpunkt mit nachgewiesener Dosis-Wirkungs- und Ursache-Wirkungs-Beziehung für Eisen. Jedoch bezieht sich dieser Effekt auf pharmazeutisches Eisen und entsteht durch Reizung der gastrointestinalen Mucosa durch dosiertes Eisen auf nüchternen Magen. Aufgrund der Eisenbindung durch Nahrungsliganden ist diese Reaktion weniger deutlich, wenn das dosierte Eisen während einer Mahlzeit eingenommen wird und wird auch bei Eisen aus Nahrungsmitteln nicht beobachtet. Deshalb ist die Eignung dieses Endpunkts zur Ableitung einer Obergrenze für die Aufnahme von Eisen aus der Nahrung fraglich. Insbesondere scheint es keine korrekte Vorgehensweise zu sein, die tägliche Eisenaufnahme mit der Nahrung zur Aufnahme einer einzelnen Eisendosis zu addieren.	
US-FNB: Erwachsene	
Gewählter Endpunkt:	Reizung des Darms nach Einnahme von dosiertem Eisen
Literatur:	Reeves and Yip (1985): 30 mg as NOAEL for iron-induced intestinal irritation in 132 infants
Ableitung:	Einnahme von 30 mg dosiertem Eisen plus 10 mg/g Eisen mit der Nahrung = 40 mg/Tag; Unsicherheitsfaktor = 1,0 (d. h. keine Unsicherheit)
Kritische Anmerkung: Zusätzlich zur Anmerkung hinsichtlich der Obergrenze für Erwachsene, scheint es gewagt, bei der Ableitung einer Obergrenze auf der Grundlage einer einzigen Untersuchung an 132 Kindern alle Unsicherheit auszuschließen.	
EU-SCF:	
Für Eisen wurde keine Obergrenze abgeleitet, da der einzige toxikologische Endpunkt mit einer nachgewiesener Dosis-Wirkungs- und Ursache-Wirkungs-Beziehung die Reizung der gastrointestinalen Mucosa durch dosiertes Eisen ist. Dies scheint aus den obenerwähnten Gründen für die Ableitung einer Obergrenze für aus der Nahrung aufgenommenes Eisen ungeeignet.	

Zöliakie, Säuremangel im Magen oder nach einer Magenoperation auszugleichen, wird von solchen Überlegungen nicht berührt. Hier werden diese Maßnahmen genau überwacht, um Überlastung zu vermeiden.

Offenlegung von Interessenkonflikten

Bei keinem der Autoren besteht ein Interessenkonflikt.

Literatur

- [1] Andrews SC, Robinson AK, Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol Rev* 2003;27:215–37.
- [2] McCord JM. Iron, free radicals, and oxidative injury. *Semin Hematol* 1998;35:5–12.
- [3] Osler M, Milman N, Heitmann BL. Consequences of removing iron fortification of flour on iron status among Danish adults: some longitudinal observation between 1987 and 1994. *Prev Med* 1999;29:32–6.
- [4] DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anemia in the world. *World Health Stat Q* 1985;38:302–16.
- [5] Beard JL, Dawson HD. Iron. In: O'Dell BL, Sunde RA, editors. *Handbook of nutritionally essential elements*. New York: Marcel Dekker Inc; 1997. p. 334.
- [6] WHO. *The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information*. 2nd ed. Geneva: WHO; 1992.
- [7] Dewey KG, Romero-Abal ME, Quan de Serrano J, Bulux J, Pearson JM, Engle P, et al. Effects of discontinuing coffee intake on iron status of iron-deficient Guatemalan toddlers: a randomized intervention study. *Am J Clin Nutr* 1997;66:168–76.
- [8] Kübler W, Anders HJ, Heeschen W, editors. *VERASchriftenreihe. Eisenstatus*, Band V. Niederklein: Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck; 1995. p. B11-B110. [in German].
- [9] Dallman PR. Manifestations of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982;19:19–30.
- [10] Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131, 649S–68S.
- [11] Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991;325:687–94.
- [12] Algarin C, Reirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res* 2003;53: 217–23.
- [13] Connor JR, Menzies SL. Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *GLIA* 1996;17:83–93.
- [14] Idjradinata P, Watkins WE, Politt E. Adverse effects of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet* 1994;343:1252–4.
- [15] Politt E. The developmental and probalistic nature of the functional consequences of iron-deficiency anemia in children. *J Nutr* 2001;131, 669S–75S.
- [16] Allen LH, Rosado JL, Caserline JE, Lopez P, Munoz E, Garcia OP, et al. Lack of hemoglobin response to iron supplementation in anemic Mexican preschoolers with multiple micronutrient deficiencies. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1485–94.
- [17] Baynes RD, Bothwell TH. Iron deficiency. *Annu Rev Nutr* 1990;10:133–48.
- [18] Greenwood R, Golding J, McCaw-Binns A, Keeling J, Ashley D. The epidemiology of perinatal death in Jamaica. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994;8:143–57.
- [19] Kalra L, Hamlyn AN, Jones BJM. Blue sclera: a common sign of iron-deficiency? *Lancet* 1986;2:1267–8.

- [20] Dhur A, Galan P, Hercberg S. Iron status, immuno capacity and resistance to infections. *Comp Biochem Physiol* 1989;94:11–9.
- [21] Farthing MJ. Iron and immunity. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;361:44–52.
- [22] Herschko C. Iron, infection, and immune function. *Proc Nutr Soc* 1993;52:165–74.
- [23] Scrimshaw NS, San Giovanni JP. Synergism of nutrition, infection and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;66, 464S–77S.
- [24] Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious diseases. *J Nutr* 2001;131, 616S–35S.
- [25] Crichton R. *Inorganic biochemistry of iron metabolism*. 2nd ed. Chichester: Wiley; 2001.
- [26] Kakhlon O, Gruenbaum Y, Cabanckik ZI. Repression of the heavy ferritin chain increases the labile iron pool in human K562 cells. *Biochem J* 2001;356:311–6.
- [27] Epzstejn S, Glickstein H, Picard U, Slotki IN, Breuer W, Beaumont C, et al. H-ferritin subunit over-expression in erythroid cells reduces the oxidative stress response and induces multidrug resistance properties. *Blood* 1999;94: 3593–603.
- [28] Seril DN, Liao J, Ho KKK, Wars A, Yang CS, Yang G-Y. Dietary iron supplementation enhances DSS-induced colitis and associated colorectal carcinoma development in mice. *Dig Dis Sci* 2002;47:1266–78.
- [29] Telfer JF, Brock JH. Expression of ferritin, transferrin receptor and non-specific resistance associated macrophage proteins 1 and 2 (Nramp 1 and Nramp 2) in the human rheumatoid synovium. *Ann Rheum Dis* 2002;61:741–4.
- [30] Kusch GT, Farthing MJ. Nutrition and infection. *Annu Rev Nutr* 1986;6:131–54.
- [31] Solomons NW, Mazariegos M, Brown KH, Klasing K. The underprivileged developing country child: environmental contamination and growth resisted. *Nutr Rev* 1993;61:327–32.
- [32] Majumdar I, Paul P, Talib VH, Ranga S. The effect of iron therapy on growth of iron-repleted and iron-depleted children. *J Trop Pediatr* 2003;49:84–8.
- [33] Loyevsky M, John C, Dickens B, Hu V, Miller JH, Gordeuk VR. Chelation of iron with the erythrocytic plasmodium falciparum parasite by iron chelators. *Mol Biochem Parasitol* 1999;101:43–59.
- [34] Herschko C, Peto TEA, Weatherall DJ. Iron and infection. *Br Med J* 1988;296:660–4.
- [35] Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, Govoni G, Gros P. The NRAMP protein and its role in resistance to infection and macrophage function. *Proc Soc Assoc Am Physicians* 1999;111:283–9.
- [36] Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004;117:285–97.
- [37] Pantopoulos K, Hentze MW. Nitric oxide, oxygen radicals and iron metabolism. In: Ignarro L, editor. *Nitric Oxide*. San Diego, CA: Academic Press; 2000. p. 293–313.
- [38] Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;367:133–43.
- [39] Knutson MD, Walter PB, Ames BN, Viteri FE. Both iron deficiency and daily iron supplementation increase lipid peroxidation in rats. *J Nutr* 2000;130:621–8.
- [40] Knutson MD, Walter PB, Mendoza C, Ames BN, Viteri FE. Effects of daily oral iron supplementation on iron status and lipid peroxidation in women. *FASEB J* 1999;13:698.
- [41] Casanueva E, Viteri FE, Mares-Galindo M, Meza-Camacho C, Loria A, Schnaas L, et al. Weekly iron as a safe alternative to daily supplementation for non-anemic pregnant women. *Arch Med Res* 2006;37:674–82.
- [42] Rosales FJ, Kang Y, Pfeiffer B, Rau A, Romero-Abal M-E, Erhardt JG, et al. Twice the recommended daily allowance of iron is associated with an increase in plasma a-1 antichymotrypsin concentration in Guatemalan school-aged children. *Nutr Res* 2004;24:875–87.
- [43] Schumann K, Kroll S, Weiss G, Frank J, Biesalski HK, Daniel H, et al. Monitoring of haematological, inflammatory and oxidative reactions of acute oral iron exposure in human volunteers: preliminary screening for selection of potentially-responsive biomarkers. *Toxicology* 2005;212: 10–23.
- [44] acobs EMG, Hendriks JCM, von Tits BLJH, Evan PJ, Breuer W, Lin DY, et al. Results on an international round robin for the quantification of serum non-trans-ferrin-bound iron. Need for defining standardization and clinically relevant isoforms. *Anal Biochem* 2005;341:241–50.
- [45] Simpson RJ, Cooper CE, Raja KB, Halliwell B, Evans PJ, Aruoma OI, et al. Non-transferrin-bound iron species in serum of hypotransferrinaemic mice. *Biochem Biophys Acta* 1992;1156:19–26.
- [46] Kooistra MP, Kersting S, Gosriwatana I, Lu S, Nijhoff-Schutte J, Hider RC, et al. Nontransferrin-bound iron in the plasma of haemodialysis patients after intravenous iron saccharate infusion. *Eur J Clin Invest* 2002;32(Suppl. 1):36–41.
- [47] De Valk B, Leus FR, Voorbij HA, Marx JJ. Iron does not bind to the Apo-B protein of low-density lipoprotein. *Eur J Clin Invest* 2002;32(Suppl. 1):17–20.
- [48] Loreal O, Gosriwatana I, Guyader D, Porter J, Brissot P, Hider RC. Determination of non-transferrin-bound iron in genetic hemochromatosis using a new HPLC-based method. *J Hepatol* 2000;32:727–33.
- [49] Hutchinson C, Al-Ashgar W, Liu DY, Hider RC, Powell JJ, Geisler CA. Oral ferrous sulphate leads to a marked increase in pro-oxidant nontransferrin-bound iron. *Eur J Clin Invest* 2004;34:782–4.
- [50] Hider R. Nature of nontransferrin-bound iron. *Eur J Clin Invest* 2002;32(Suppl. 1):50–4.
- [51] Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabanckik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood* 2003;102:2670–7.
- [52] Chrisholm GM, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radical Biol Med* 2000;28:1815–26.
- [53] Van Tits LJH, Jacobs EMG, Swinkels DW, Lemmers HLM, van der Vleuten GM, de Graaf J, et al. Serum non-transferrin-bound iron and low density lipoproteins oxidation in heterozygous hemochromatosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345:371–6.
- [54] Halle M, König D, Berg A, Keul J, Baumstark MW. Relationship of serum ferritin concentration with metabolic cardiovascular risk factors in men without evidence for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;128:235–40.
- [55] Darley-Usmar V, Halliwell B. Blood radicals: reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharm Res* 1996;13:649–62.
- [56] Kartikasari ER, Georgiou NA, Visseren FLJ, van Kats-Renaud H, van Asbeck BS, Marx JJM. Intracellular labile iron modulated adhesion of human monocytes to human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24: 2257–62.
- [57] Jeny V, Balla J, Yachie A, Varga Z, Vercellotti GM, Eaton JW, et al. Pro-oxidants and cytotoxic effects of circulating heme. *Blood* 2002;100:879–87.
- [58] Yachi A, Niida Y, Wada T, Igarashi N, Kaneda H, Toma T, et al. Oxidative stress causes enhanced endothelial cell

- injury in human heme oxygenase-1 deficiency. *J Clin Invest* 1999;103:129–35.
- [59] Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994;84:1697–702.
- [60] Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Murphy TL, Vulpe CD, McKie AT, et al. A rapid decrease in the expression of DMT1 and Dcytb but not IRP1 or hephaestin explains the mucosal block phenomenon of iron absorption. *Gut* 2003;52:340–6.
- [61] Hallberg L, Hulthen L, Gramatkovski E. Iron absorption from the whole diet in men: how effective is the regulation of iron absorption? *Am J Clin Nutr* 1997;66:347–56.
- [62] Fleming DJ, Tucker KL, Jaques PF, Dallal GE, Wilson PWF, Wood RJ. Dietary factors associated with the risk of high iron stores in the elderly Framingham heart study cohort. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1375–84.
- [63] Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005;122:649–51.
- [64] Qui A, Jansen M, Sakaris A, Min SH, Chattopadhyay S, Tsai E, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell* 2006;127:917–28.
- [65] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090–3.
- [66] Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005;106:1864–6.
- [67] Nemeth E, Rivery S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271–6.
- [68] Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:1906–10.
- [69] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–23.
- [70] Silvestri L, Pagani A, Fazi C, Geradi G, Levi S, Arosio P, et al. Detective targeting of hemojuvelin to plasma membrane is a common pathogenetic mechanism in juvenile hemochromatosis. *Blood* 2007;109:4503–10.
- [71] Nairz M, Theurl I, Ludwiczek S, Theurl M, Mair SM, Fritsche G, et al. The coordinated regulation of iron homeostasis in murine macrophages limits the availability of iron for intracellular *Salmonella typhimurium*. *Cell Microbiol* 2007, e-pub ahead of print.
- [72] Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;202:199–211.
- [73] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodide, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- [74] UNICEF, Preventing iron deficiency in women and children, Technical workshop, New York, 1999. p. 13-7 [Chapter 2].
- [75] FAO/WHO (1988/revision 2004) Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. FAO Food and Nutrition Series, No 23. Rome: FAO. p. 33-50.(revision 2004: p. 246-78).
- [76] Scientific Committee on Food of the European Commission. Opinion on food, on nutrition and energy intakes for the European Community, 1989. /http://ec.Europa.Eu/comm./food/fs/sc/scf/Out89.pdfS.
- [77] Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1st ed. Frankfurt: Umschau Braus GmbH; 2000. p. 174-8.[in German].
- [78] Nordic council. In: Oskarsson A, editor. Risk evaluation of essential trace elements, vol. 18. Copenhagen: Nord; 1995. p. 67-118.
- [79] Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe upper levels for vitamins and minerals. London: Food Standards Agency Publications; 2003.
- [80] Cook JD, Lipschitz DA, Miles LE, Finch CA. Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. *Am J Clin Nutr* 1974;27:681–7.
- [81] Siimes MA, Refino C, Dallman P. Manifestation of iron deficiency at various levels of dietary iron intake. *Am J Clin Nutr* 1980;33:570–4.
- [82] Siimes MA, Refino C, Dallman P. Physiological anemia of early development in the rat: Characterization of the iron-responsive component. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2601–8.
- [83] Forth W, Rummel W. Iron absorption. *Physiol Rev* 1973;53:724–92.
- [84] Allen LH, Ahluwalia N. Improving iron status through diet. The application of knowledge concerning dietary iron bioavailability in human populations. OMNI Technical Papers, No. 8. John Snow International, Arlington, VA, 1997.
- [85] Fairweather-Tait S, Fox T, Wharf SG, Eagles J. The bioavailability of iron in different weaning foods and the enhancing effect of a fruit drink containing ascorbic acid. *Pediatr Res* 1995;37:389–94.
- [86] Gillooly M, Bothwell TH, Torrance JD, MacPhail AP, Derman DP, Bezwoda WR, et al. The effects of organic acids, phytates and polyphenols on the absorption of iron from vegetables. *Br J Nutr* 1983;49:331–42.
- [87] Mulvihill B, Kirwan FM, Morrissey PA, Flynn A. Effects of myofibrillar muscle protein on the in vitro bioavailability of non-haem iron. *Int J Food Sci Nutr* 1998;49:187–92.
- [88] Cook JD, Reddy MB, Burri J, Juillerat MA, Hurrell RF. The influence of different cereal grains on iron absorption from infant cereal foods. *Am J Clin Nutr* 1997;65:964–9.
- [89] Hurrell RF, Juillerat MA, Reddy MB, Lynch SR, Dassenko SA, Cook JD. Soy protein, phytate and iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1992;56:573–8.
- [90] Disler PB, Lynch SR, Charlton RW, Torrance JD, Bothwell TH, Walker RB, et al. The effect of tea on iron absorption. *Gut* 1975;16:193–200.
- [91] Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg AS, Rossander-Hulthen L. Calcium: effect of different amounts of nonheme- and heme-iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1991;53:112–9.
- [92] Hallberg L, Rossander-Hulthen L, Brune M, Gleeup A. Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *Br J Nutr* 1993;69:533–40.
- [93] Ertle T, Elsenhans B, Windisch W, Srai SKS, Schümann K. Mobilisation of recently absorbed ⁵⁹Fe in ex vivo perfused rat duodenal and the influence of iron status and subsequently absorbed chelators. *J Trace Elem Med Biol* 2005;19:231–41.
- [94] Cook JD, Dassenko SA, Lynch SR. Assessment of the role of nonheme-iron availability in iron balance. *Am J Clin Nutr* 1991;54:717–22.
- [95] Taylor PG, Mendez-Castellanos H, Martinez-Torres C, Jaffe W, Lopez de Blanco M, Landaeta-Jimenez M, et al. Iron bioavailability from diets consumed by different socioeconomic strata of the Venezuelan population. *J Nutr* 1995;25:1860–8.
- [96] Hallberg L, Rossander L, Hulthen L, Brune M, Gleeup A. Inhibition of haem-iron absorption in men by calcium. *Br J Nutr* 1992;69:533–40.
- [97] Monsen ER, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted M, Cook JD, Merz W, et al. Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr* 1978;31:134–41.
- [98] Davidsson L, Galan P, Cherouvrier F, Kastenmayer P, Juillerat MA, Hercberg S, et al. Bioavailability in infants of iron

- from infant cereals: effect of dephytinization. *Am J Clin Nutr* 1997;65:916–20.
- [99] Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, et al. Body iron excretion in man: a collaborative study. *Am J Med* 1968;45:336–53.
- [100] Beaton GH, Corey PN, Steeles C. Conceptual and methodological issues regarding the epidemiology of iron deficiency and their implications for studies of the functional consequences of iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1989;50:575–88.
- [101] Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA. Internal iron kinetics. In: *Iron metabolism in man*. London, Oxford: Blackwell Scientific Publishers; 1979. p. 327–53.
- [102] Hytten FE, Leitch I. *The physiology of human pregnancy*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1971.
- [103] Barrett JF, Whittaker PG, Williams JG, Lind T. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *Br Med J* 1994;309:79–82.
- [104] Hallberg L. Iron balance in pregnancy. In: Berger H, editor. *Vitamins and minerals in pregnancy and lactation*. Nestle Nutrition Workshop Series, vol. 16. New York, NY: Raven Press; 1988. p. 115–27.
- [105] Garby L, Sjolín S, Vuille JC. Studies on erythro-kinetics in infancy. IV. The long-term behaviour of radioiron in circulating foetal and adult haemoglobin and its faecal excretion. *Acta Paediatr Scand* 1964;53:33–41.
- [106] Dibley MJ, Goldsby JB, Staehling NW, Trowbridge FL. Development of normalized curves for the international growth reference: historical and technical considerations. *Am J Clin Nutr* 1987;46:736–48.
- [107] Hawkins WW. Iron, copper and cobalt. In: Beaton GH, McHenry EW, editors. *Nutrition: a comprehensive treatise*. New York: Academic Press; 1964. p. 309–72.
- [108] Smith NJ, Rios E. Iron metabolism and iron deficiency in infancy and childhood. *Adv Pediatr* 1974;21:239–80.
- [109] Dallman PR. Iron deficiency in the weanling: a nutritional problem on the way to resolution. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1986;323:59–67.
- [110] Abrams SA, Wen J, Stuff JE. Absorption of calcium, zinc, and iron from breast milk by five- to seven-month-old infants. *Pediatr Res* 1997;41:384–90.
- [111] Davidsson L, Kastenmayer P, Szajewska H, Hurrell RF, Barclay D. Iron bioavailability in infants from an infant cereal fortified with ferric pyrophosphate or ferrous fumarate. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1597–607.
- [112] Skinner JD, Carruth BR, Houck KS, Coletta F, Cotter R, Ott D, et al. Longitudinal study of nutrient and food intakes of infants aged 2 to 24 months. *J Am Diet Assoc* 1997;97:496–504.
- [113] Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height–weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* 1978;93:62–6.
- [114] Frisancho AR. *Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status*. Ann Arbor: University of Michigan Press; 1990.
- [115] Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss and iron deficiency. *Acta Med Scand* 1966;180:639–50.
- [116] Monsen ER. Iron nutrition and absorption: dietary factors which impact iron bioavailability. *J Am Diet Assoc* 1988;88:786–90.
- [117] Vijayaraghavan K. Control of micronutrient deficiencies in India: obstacles and strategies. *Nutr Rev* 2002;60:573–6.
- [118] Sharma JB, Jain S, Mallika V. A prospective, partially randomised study of pregnancy outcomes and haematological responses to oral and intramuscular iron treatment in moderately anemic pregnant women. *Am J Clin Nutr* 2004;79:116–22.
- [119] Solomons NW, Schümann K, editors. *Intramuscular iron dextrane is not appropriate for moderate anemia of pregnancy: not in intervention research on underprivileged women, and never in routine public health care*. *Am J Clin Nutr* 2004;79:1–3.
- [120] Renwick AG, Flynn A, Fletcher RJ, Müller DJG, Tuijelaars S, Verhagen H. Risk-benefit analysis of micronutrients. *Food Chem Toxicol* 2004;42:1903–22.
- [121] Domke A, Großkalus R, Niemann B, Pzyrembel H, Richter K, Schmidt E, et al. Use of minerals in foods, toxicological and nutritional-physiological aspects (part II). Berlin: Federal Institute for Risk Assessment; 2006. p. 145–88.
- [122] Ellenham MJ, Barceloux DG. Iron. In: *Medical toxicology*. New York, Amsterdam, London: Elsevier; 1988. p. 1023–30.
- [123] Berenbaum MC, Child KJ, Davis KL, Sharpe HM, Tomich EG. Animal and human studies on ferrous fumarate, an oral hematinic. *Blood* 1960;15:540–50.
- [124] Whittaker P, Dunkel VC, Bucci TJ, Kusewitt DF, Thurman JD, Warbritton A, et al. Genome-linked toxicity responses to dietary iron overload. *Toxicol Pathol* 1997;25:556–64.
- [125] Fleming RE, Holden CC, Tomatsu S, Warheed A, Brunt EM, Britton RS, et al. Mouse strain differences determine severity of iron accumulation in Hfe knockout model of hereditary hemochromatosis. *PNAS* 2001;98:2707–11.
- [126] Lebeau A, Frank J, Biesalski HK, Weiss G, Srai SKS, Simpson RJ, et al. Long-term sequels of HFE deletion on C57BL/6x 129/O1a mice, an animal model for hereditary haemochromatosis. *Eur J Clin Invest* 2002;32:603–12.
- [127] Anderson AC. Iron poisoning in children. *Curr Opin Pediatr* 1994;6:289–94.
- [128] Brock C, Curry H, Hama C, Knipfer M, Taylor L. Adverse effects of iron supplementation: a comparative trial of wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets. *Clin Ther* 1985;7:568–73.
- [129] Choplin M, Schuette S, Leichtmann G, Lasher B. Tolerability of iron: a comparison of bis-glycino iron(II) and ferrous sulphate. *Clin Ther* 1991;13:606–12.
- [130] Frykman E, Bystrom M, Jansson U, Edberg A, Hansen T. Side effects of iron supplements in blood donors: superior tolerance of heme iron. *J Lab Clin Med* 1994;123:561–4.
- [131] Ganzoni AM, Töndung G, Rhymer K. Orale Eisenmedikation. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99:1175–8 [in German].
- [132] Liguori L. Iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency: controlled, double blind, multicenter clinical trial on over 1000 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993;31:103–23.
- [133] Cook JD, Carriaga M, Kahn SG, Schack W, Skikne BS. Gastric delivery system for iron supplementation. *Lancet* 1990;336:1136–9.
- [134] Reddajah VP, Prasanna P, Ramachandran K, Nath LM, Sood SU, Madan N, et al. Supplementary iron dose in pregnant anemia prophylaxis. *Indian J Pediatr* 1989;65:109–14.
- [135] Milman N, Byg KE, Bergholt T, Ericson L. Side effects of oral iron prophylaxis in pregnancy – myth or reality? *Acta Haematol* 2006;115:53–7.
- [136] Schümann K, Borch-Johnsen B, Hentze MW, Marx JJM. Tolerable upper intakes for dietary iron set by the US Food and Nutrition Board. *Am J Clin Nutr* 2002;76:499–500.
- [137] Troost FJ, Saris WHM, Haenen GRMM, Bast A, Brummer R-JM. New method to study oxidative damage and antioxidants in the human small bowel effects of iron application. *Am J Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G354–9.
- [138] Troost FJ, Brummer RJM, Haenen GRMM, Bast A, van Haaften RI, Evelo CT, et al. Gene expression in human small intestinal mucosa in vivo is mediated by iron-induced oxidative stress. *Physiol Genet* 2006;25:242–9.
- [139] Lund EJ, 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;69:250–5.

- [140] Lund EK, Fairweather-Tait SJ, Wharf SG, Johnson IT. Chronic exposure to high levels of dietary iron fortification increases lipid peroxidation in the mucosa of the rat large intestine. *J Nutr* 2001;131:2928–31.
- [141] Babbs CF. Free radicals and the etiology of colon cancer. *Free Radical Biol Med* 1990;8:191–200.
- [142] Siegers CP, Bumann D, Baretton G, Younes M. Dietary iron enhances the tumor rate in dimethyldihydrazine-induced colon carcinogenesis in mice. *Cancer Lett* 1988;41:251–6.
- [143] Nelson RL, Yoo JC, Tanure JC, Andrianopoulos G, Misumi A. Effect of iron on experimental colorectal carcinogenesis. *Anticancer Res* 1989;9:1477–82.
- [144] Porres JM, Stahl CH, Cheng WH, Fu Y, Roneker KR, Pond WG, et al. Dietary intrinsic phytate protects colon from lipid peroxidation in pigs with a moderately high iron intake. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;221:80–6.
- [145] Tseng M, Greenberger ER, Sandler RS, Baron JA, Haile RW, Blumberg BS, et al. Serum ferritin concentration and recurrence of colorectal adenoma. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2000;9:625–30.
- [146] Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Selected micronutrients and colorectal cancer. A case-control study from canton Vaud, Switzerland. *Eur J Cancer* 2000;36:2115–9.
- [147] Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, et al. Iron intake, body iron stores and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. *Int J Cancer* 1999;80:693–8.
- [148] Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Boffetta P, Ronco A, Mendilaharsu M. Dietary iron and cancer of the rectum: a case-control study in Uganda. *Eur J Cancer Prev* 1999;8:501–8.
- [149] Wurzelmann JI, Silver A, Schreinemachers DM, Sandler RS, Everson RB. Iron intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1996;5:503–7.
- [150] Nelson RL, Davis FG, Sutter E, Sobin LH, Kikendall JW, Bower P. Body iron stores and risk of colonic neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:455–60.
- [151] Nelson RL, Davis FG, Persky V, Becker E. Risk of neoplastic and other diseases among people with heterozygosity for hereditary hemochromatosis. *Cancer* 1995;76:875–9.
- [152] Gera T, Sachdev HPS. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *Br Med J* 2002;325:1142–52.
- [153] Olsen A, Nawiri J, Friis H. The impact of iron supplementation on reinfection with intestinal helminths and *Schistosoma mansoni* in western Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:493–9.
- [154] Engle JP, Polin KS, Stile IL. Acute iron intoxication: treatment controversies. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:153–9.
- [155] Sempos CT. Do body iron stores increase the risk of developing coronary heart disease? *Am J Clin Nutr* 2002;76:501–3.
- [156] Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1997;96:3300–7.
- [157] Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803–11.
- [159] Danesh J, Appleby P. Coronary heart disease and iron status: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 1999;99:852–4.
- [160] Klipstein-Grobusch K, Koster JF, Grobbee DE, Linde-mans J, Boeing H, Hofman A, et al. Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1231–6.
- [161] Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, Pizarro. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron-deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1191–5.
- [162] Tuomainen T-P, Punnonen K, Nyyssönen K, Salonen JT. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation* 1998;97:1461–6.
- [163] Ascherio A, Willett WC, Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ. Dietary iron intake and risk of coronary disease among men. *Circulation* 1994;89:969–74.
- [164] Morgan EH. Transferrin, biochemistry, physiology, and clinical significance. *Mol Aspects Med* 1981;4:1–123.
- [165] Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA* 2004;291:711–7.
- [166] Jiang R, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2004;79:70–5.
- [167] Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early haemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986;6:24–9.
- [168] Johnson BF. Haemochromatosis resulting from prolonged oral iron therapy. *N Engl J Med* 1968;278:1100–1.
- [169] Jalil SS, Barlow AM. Haemochromatosis following prolonged iron ingestion. *J Roy Soc Med* 1984;77:690–2.
- [170] Isaacson C, Seftel HC, Keeley KJ, Bothwell TH. Siderosis in the Bantu: the relationship between iron overload and cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1961;58:845–53.
- [171] Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107–19.
- [172] Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256–62.
- [173] Hsing AW, McLaughlin JK, Olsen JH, Mettemkjan L, Wacholder S, Fraumeni JF. Cancer risk following primary hemochromatosis. A population-based cohort study in Denmark. *Int J Cancer* 1995;60:160–2.
- [174] Stevens RG, Jones Y, Micozzi MS, Taylor PR. Body iron stores and the risk of cancer. *N Engl J Med* 1988;319:1047–52.
- [175] Stevens RG, Graubard BI, Micozzi MS, Neriishi K, Blumberg BS. Moderate elevation of body iron level and increased risk of cancer occurrence and death. *Int J Cancer* 1994;56:364–9.
- [176] Knekt P, Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A, Heliövaara M, Hakulinen T. Body iron stores and risk of cancer. *Int J Cancer* 1994;56:379–82.
- [177] Mandishona E, MacPhail AP, Gordeuk VR, Kedda MA, Paterson AC, Rouault TA, et al. Dietary iron overload as a risk factor for hepatocellular carcinoma in Black Africans. *Hepatology* 1998;27:1563–6.
- [178] Francanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Toioli E, Mattioli M, Fargion S. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver diseases. *Hepatology* 2001;33:647–51.
- [179] Okada S, Midorikawa O. Induction of renal adenocarcinoma by Fe-nitritotriacetate (Fe-NTA). *Jpn Arch Intern Med* 1982;29:385–401.
- [180] Toyokuni S, Uchida K, Okamoto K, Hattori Y, Nakakuki Y, Hiai H, et al. Formation of 4-hydroxy-2-nonenal-modified proteins in the renal proximal tubules of rats treated with a renal carcinogen ferric nitritotriacetate. *Proc Soc Acad Sci USA* 1994;91:2616–20.
- [181] Toyokuni S. Iron-induced cancerogenesis: the role of redox regulation. *Free Radical Biol Med* 1996;20:553–66.
- [182] Zhang D, Okada S, Yu Y, Pingdong Z, Yamaguchi R, Kasai H. Vitamin E, inhibits apoptosis, DNA modification and cancer induced by iron-mediated peroxidation in Wistar rat kidney. *Cancer Res* 1997;57:2410–4.

- [183] Bullen JJ, Rogers HJ, Griffiths E. Role of iron in bacterial infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 1978;80:1–35.
- [184] Cornelissen CN, Sparling PF. Iron piracy: acquisition of transferrin-bound iron by bacterial pathogens. *Mol Microbiol* 1994;14:843–50.
- [185] Barry DMJ, Reeve AW. Increased incidence of Gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. *Pediatrics* 1977;60:908–12.
- [186] Farmer K, Becroft DMO. Administration of parenteral iron to newborn infants. *Arch Dis Child* 1976;51:500–1.
- [187] Saarinen UM, Siimes MA. Developmental changes in serum iron, total iron-binding capacity, and transferrin saturation in infancy. *J Pediatr* 1977;91:875–7.
- [188] Kanakakorn K, Cavill I, Jacobs A. The metabolism of intravenously administered iron-dextrane. *Br J Haematol* 1973;25:637–43.
- [189] Becroft DMO, Dix MR, Farmer K. Intramuscular iron-dextrane and susceptibility of neonates to bacterial infections. *Arch Dis Child* 1977;52:778–81.
- [190] Heresi G, Pizarro F, Olivares M, Cayazzo M, Hertrampf E, Walter T, et al. Effect of supplementation with an iron-fortified milk on incidence of diarrhea and respiratory infection in urban-resident infants. *Scand J Infect Dis* 1995;27:385–9.
- [191] Power HM, Heese H, De V, Beatty DW, Hughes J, Dempster WS. Iron fortification of infant formula: the effect on iron status and immune function. *Ann Trop Paediatr* 1991;11:57–66.
- [192] Hemminki E, Nemet K, Horvath M, Malin M, Schuler D, Hollan S. Impact of iron fortification of milk formulas on infant growth and health. *Nutr Res* 1995;15:491–503.
- [193] Mebrathu T, Stoltzfus R, Chwaya HM, Jape JK, Savioli L, Montresor A, et al. Low-dose iron supplementation for 12 months does not increase the prevalence of malarial infection for density of parasites in young Zanzibari children. *J Nutr* 2004;134:3037–41.
- [194] Allen SJ, O'Donnel, Alexander NDE, Alpers MP, Peto TEA, Clegg JB, et al. Thalassemia protects children against disease caused by other infections as well as malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:14736–41.
- [195] Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Washington, DC: ILSI Press; 1998.
- [196] Erhardt JG, Estes JE, Pfeiffer CM, Biesalski HK, Craft NE. Combined measurement of ferritin, soluble transferrin receptor, retinal binding protein, and C-reactive protein by an inexpensive, sensitive and simple sandwich enzyme-linked immunoabsorbent assay technique. *J Nutr* 2004;134:3127–32.
- [197] Berger J, Dyck JL, Galan P, Aplogan A, Schneider D, Taissac P, et al. Effect of daily iron supplementation on iron status, cell-mediated immunity and incidence of infections in 6-36 month old Togolese children. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:29–35.
- [198] Galy B, Ferring D, Minana B, Bell O, Janser HG, Muckenthaler M, et al. Altered body iron distribution and microcytosis in mice deficient of Iron-Regulatory Protein 2 (IRP2). *Blood* 2005;106:2580–9.
- [199] Scientific Committee on Food. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: European Food Safety Authority; 2006. p. 325–46.
- [200] Elsenhans B, Schümann K, Forth W. Toxic metals: interaction with essential metals. In: Rowland IR, editor. Nutrition, toxicity, and cancer. Boca Raton, Ann Arbor, Boston. London: CRC Press; 1991. p. 223–58.
- [201] Lynch SR. Iron. In: Solomons NW, Rosenberg ICH, editors. Absorption and malabsorption of mineral nutrients. New York: Alan R Liss Inc; 1984. p. 89–124.