Bijlagen bij het rapport:
Voedingsadvies bij *HFE*-hemochromatose

Gerdien (G.M.) van Doorn MSc
(Departement Humane Voeding, Wageningen University)
Met medewerking van:
Ir. Irene (I.M.G.) Gosselink
(Plant Research International, onderdeel van Wageningen UR)

September 2011 Bijlagen bij rapport 279

Wageningen UR (University & Research centre), Wetenschapswinkel

Inhoud

Bijlage I: Fysiologie van het (verstoorde) ijzermetabolisme (bij *HFE*-hemochromatose) 3
1.1 Algemene informatie over ijzer 3
1.2 IJzermetabolisme in de gezonde situatie 5
1.3 IJzermetabolisme bij *HFE*-hemochromatose 13
Verklarende woordenlijst 15
Lijst van afkortingen 16
Referenties 17
Bijlage II: Van voedingsonderzoek naar voedingsadvies bij *HFE*-hemochromatose 20
Bijlage III: Overzicht interventie- en observationele studies voeding bij hemochromatose 23
Referenties 32
Bijlage IV: Voeding(smiddelen) met toegevoegd ijzer 34
4.1 Inleiding 34
4.2 Feitelijke informatie ijzer-verrijking 34
4.3 Toepassing ijzer-verrijking 40
4.4 Noodzaak van ijzer-verrijking 41
Referenties 45
Bijlage V: Samenvatting voedingsadvies bij *HFE*-hemochromatose 52
5.1 Pathofysiologie *HFE*-hemochromatose 52
5.2 De opname van ijzer uit de voeding 53
5.3 Voedingsaspecten die niet direct gerelateerd zijn aan de ijzeropname 54
5.4 Voedingsadvies bij *HFE*-hemochromatose 54

Bijlage I: Fysiologische aspecten van het (verstoorde) ijzermetabolisme (bij *HFE*-hemochromatose)

1.1 Algemene informatie over ijzer

IJzer is een belangrijke voedingsstof voor ons lichaam. IJzer is namelijk betrokken bij veel levensbepalende processen. Zo is ijzer onder meer onderdeel van de stof hemoglobine* in de rode bloedcellen, die daardoor zuurstof kunnen binden en vervoeren door het lichaam. Daarnaast is het element betrokken bij diverse omzettingen in het lichaam en de aanmaak van desoxyribo nucleic acid (DNA)* [4, 7].

1.1.1 Balans inname - uitgave

Voortgang van de levensbelangrijke processen vraagt om een adequate voorziening van ijzer. Ons lichaam kan zelf geen ijzer aanmaken en dus moeten we het via de voeding binnenkrijgen. Een kleine hoeveelheid volstaat. Enerzijds omdat het lichaam veel hergebruikt; vermoedelijk is 95% van het ijzer dat gebruikt wordt bij de aanmaak van nieuwe rode bloedcellen (de grootste 'afnemer' van ijzer in ons lichaam) eerder gebruikt [8]. Anderzijds omdat het lichaam maar kleine hoeveelheden – 'spoortjes' – nodig heeft. Vandaar dat dit mineraal ook wel als spoorelement wordt aangeduid [7].

Dagelijks verliezen we tussen de 0.9 en 1.0 mg ijzer via de ontlasting, door vervelling en transpiratie [10]. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd is dit verlies groter (1-2.5 mg per dag) vanwege bloedverlies bij menstruatie [10]. Daarnaast is er een grotere behoefte vanwege zwangerschap, na de bevalling en bij het geven van borstvoeding [11]. Om deze verliezen te compenseren adviseert de Gezondheidsraad volwassen mannen 11 milligram en volwassen vrouwen 15 milligram ijzer per dag via de voeding in te nemen [11].

1.1.2 Biobeschikbaarheid

Het redelijk grote verschil tussen de dagelijkse ijzer-verliezen en de aanbevolen ijzerinname is te verklaren door de zogenaamde biobeschikbaarheid*. De biobeschikbaarheid* geeft aan hoeveel van een ingenomen stof beschikbaar is voor het lichaam. De chemische samenstelling van het ijzer maakt voor een groot deel uit wat de mate van biobeschikbaarheid* is. Zo kunnen we het ijzer via de voeding in een tweewaardige (ferrous; Fe^{2+}) en driewaardige (ferric; Fe^{3+}) vorm innemen [12]. De 'waardigheid' van het ijzer is gekoppeld aan de lading van het element: Het Fe^{2+} mist twee elektronen, terwijl het Fe^{3+} drie elektronen mist. De lading heeft invloed op de oplosbaarheid; het Fe^{2+} is beter oplosbaar dan het Fe^{3+} [3] en wordt daarom beter opgenomen. Daarnaast is onderscheid te maken tussen heem- en niet-heem-ijzer. Heem-ijzer is voor het grootste deel Fe^{2+} en heeft (mede) daardoor een hogere biobeschikbaarheid* dan niet-heem-ijzer [4] (15-35% [13] versus 5-15% [14]).

1.1.3 Bronnen

Voedingsmiddelen bevatten het heem- en niet-heem-ijzer in meer of mindere mate. Vlees is een grote bron van ijzer en levert voornamelijk heem-ijzer (30-70% van het ijzer in vlees is heem-ijzer) [3]. (Dierweefsel is als bron

van de heem-bevattende componenten hemoglobine* en myoglobine de enige heem-ijzer bron [14].) Andere ijzer-rijke bronnen zijn brood, groenten, appelstroop, noten en peulvruchten [15]. Deze plantaardige producten leveren niet-heem-ijzer. Ondanks dat het heem-ijzer voor slechts een 5-15% [14] bijdraagt aan de totale inname van ijzer van een vleeseter, kan het door de hoge biobeschikbaarheid* tussen de 40% [13] en 65% [4] bijdragen aan de totale hoeveelheid ijzer die wordt opgenomen. De biobeschikbaarheid* van ijzer in een typisch westerse vlees-bevattende of vegetarische voeding ligt al met al rond de 15% en 10% respectievelijk [13].

IJzer wordt ook toegevoegd aan voedingsmiddelen. Dit is niet onlogisch gezien het gegeven dat ijzergebrek op wereldschaal het meest gemeenschappelijke voedingsgerelateerde gezondheidsprobleem is in de wereld [4]. Het ijzer wordt in verschillende vormen toegevoegd aan voedingsmiddelen. In bijlage V geeft hierover meer informatie.

1.1.4 Verdeling over het lichaam

Het ijzer verspreidt zich na opname over het lichaam. De normale hoeveelheid ijzer die zich in het lichaam van een volwassen man bevindt is 35 tot 45 mg per kilogram lichaamsgewicht [16]. Daarvan is het grootste deel (circa 60% [3], waar ongeveer 20% van de opgenomen ijzer deel vanuit maakt [17]) gebonden aan hemoglobine* in de rode bloedcellen [16]. Een rest is ingebouwd in spieren, is onderdeel van weefsel-enzymen*, is gebonden aan plasma-transferrine* [16] en is opgeslagen als ferritine* of hemosiderine* in voornamelijk de lever [3].

1.1.5 Laboratoriumbepalingen

Voor het opsporen van een ijzergebrek of -overschot, kunnen meerdere bepalingen worden gedaan.

De meest bruikbare laboratoriummeting die voor de ijzerstatus gebruikt wordt is serum[1]-ferritine*. Ferritine* is een eiwit* met een holte, waarin veel Fe^{3+}deeltjes kunnen worden opgeslagen [18]. Als er meer ijzer is, wordt meer ferritine* aangemaakt [19]. De hoeveelheid ferritine* in het bloed fluctueert over de dag en meerdere opeenvolgende dagen – evenals de hoeveelheid ijzer in het bloed [19] – en wordt sterk beïnvloed door veel ziekten [3] [19] [20]. Het is daarom geen heel betrouwbare maat voor de ijzerstatus [3] [20], al geeft de bloedconcentratie bij een gezond persoon een goed beeld van de ijzervoorraad [21] en wordt deze als zodanig in de praktijk gebruikt. (Bij gezonde personen correspondeert 1 µg ferritine* in het serum met een voorraad van 7.5 mg ijzer [22].)

Transferrine* is een eiwit* in het bloed dat het ijzer in een opgeloste toestand houdt. Zodoende zorgt het dat het ijzer beschikbaar is voor iedere lichaamscel. Tegelijkertijd wordt – doordat het ijzer gebonden is – voorkomen dat het schade aanricht [5]. Het transferrine* bestaat uit twee helften. Beide delen kunnen één deeltje Fe^{3+} binden [5] [19]. De mate van binding is onder meer afhankelijk van de zuurgraad [18] [19]. Het transferrine* wordt als 'verzadigd' beschouwd als twee moleculen ijzer aan het transferrine* gebonden zijn.

[1] Een deel van het bloed.

Evenals ferritine* wordt transferrine* beïnvloedt door meerdere ziekten [19]. De verzadigingswaarde (normaalwaarde 45% [5]) is geen betrouwbare maat van de ijzerstatus [20].
De hoeveelheid hepcidine* in de urine reflecteert de ijzerstatus [23]. Het meten van hepcidine*-waarden is een nog relatief jonge laboratoriummethode. Er wordt volop onderzoek gedaan naar het gebruik van hepcidine* – zowel in urine als in het serum – als maat voor de ijzerstatus [21] [24].
Indien het serum-ferritine* bijvoorbeeld vanwege ziekte geen betrouwbare maat van de ijzerstatus is, worden meerdere bepalingen gebruikt om een uitspraak over de status te doen.

1.2 IJzermetabolisme in de gezonde situatie

IJzer is een bijzonder metaal, omdat de ijzerbalans in tegenstelling tot de andere metalen, alleen gereguleerd kan worden via de opname van ijzer in de darmen; er is geen 'afvoersysteem' voor het lichaam. De opname, het transport en de opslag van ijzer moeten dan ook nauw gereguleerd worden. Bij deze regulatie zijn meerdere organen - in het bijzonder de darmen, de lever en het beenmerg – betrokken [21]. Zij nemen vooral ijzer op en staan ijzer af. Hiervoor hebben de organen speciaal uitgeruste cellen – transport-cellen – die essentieel zijn voor de opname of afgifte van ijzer [12]. In het lichaam bevinden zich een soort van sensoren die het ijzergehalte detecteren en afhankelijk van hun functie meer of minder van bepaalde stoffen produceren. De wisselende productie oefent weer invloed uit op genen die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van de transportcellen van de organen of andere stoffen die daarmee verband houden. Al met al is het geheel gericht op het handhaven van een evenwichtssituatie, om beschikbaarheid te garanderen en tegelijkertijd toxiciteit van ijzer te voorkomen [5]. Het geheel van het ijzermetabolisme kan vandaar onderverdeeld worden in lokale (cellulaire) en een systemische (lichaams) regulatie [25]. Beide organisatieniveaus hanteren dezelfde 'principes'; ze coördineren de ijzeropname, het -gebruik en de -opslag. De manier waarop deze vorm wordt gegeven, verschilt daarentegen, niet in het minst omdat cellen wel, maar het lichaam nauwelijks wat van doen heeft met de uitscheiding van ijzer [5].

1.2.1 Lokale regulatie

Op celniveau kan onderscheid worden gemaakt in het transport van ijzer in en uit de cel. Dit krijgt vorm door verschillende mechanismen waar transportcellen een belangrijke plaats innemen.

Opname

De opname van ijzer in de darm verschilt van die van overige lichaamscellen, voornamelijk doordat andere transportcellen actief zijn.

Darmen

De darmen vervullen een poortwachtersfunctie voor het ijzer. Ze zijn sec beschouwd verantwoordelijk voor de hoeveelheid ijzer die het lichaam binnenkomt. Het grootste deel van het ijzer wordt aan het begin van de dunne darm – de duodenum – opgenomen. Het is vrij waarschijnlijk dat ook in de dikke darm enige ijzerabsorptie

plaatsvindt [12], vooral ook omdat ook daar ribonucleïnezuur (RNA)* is gevonden voor de aanmaak van ijzer-transport-cellen [26]. (Lees voor meer informatie over RNA* en aanmaak van cellen Verklaring 1.)

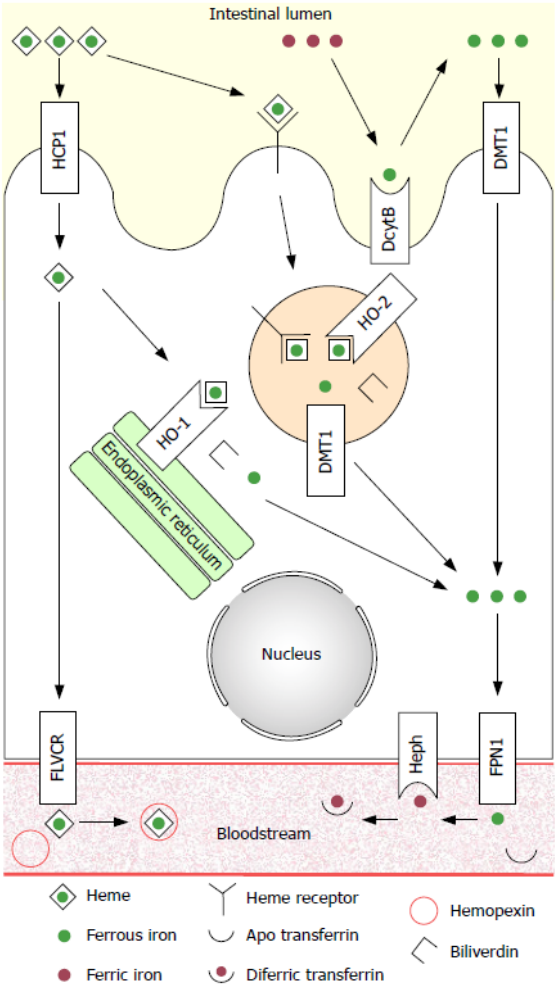
Tot op heden is echter weinig bekend over de opname van ijzer in de dikke darm. Hoe en in welke hoeveelheid ijzer wordt opgenomen in de duodenum, hangt onder andere af van het ijzer dat wordt 'aangeboden' aan de darm, omdat de verschillende ijzervormen (heem- en niet-heem-ijzer) hun eigen transport-mechanismen hebben [3], zie Figuur 1.

Verklaring 1: DNA - RNA - aminozuren - eiwit

Eigenschappen die 'aanwezig' zijn op genen worden zichtbaar door tal van processen die zich in het lichaam afspelen. Deze worden in gang gezet of gestaakt door 'vertaling' van het DNA. Het DNA is als het ware de basis voor de bouwstenen van ons lichaam. Het DNA wordt bij de 'vertaling' omgezet in RNA. Het RNA wordt weer omgevormd tot aminozuren* die aaneen geregen worden en op die manier een eiwit* vormen. De eiwitten* zetten bepaalde processen in gang en/of blokkeren ze. Ieder eiwit* heeft een eigen aminozuurvolgorde. De volgorde van DNA stukjes op een gen bepaald welke aminozuren* aaneen worden geregen en daarmee welk eiwit* wordt aangemaakt en zodoende welke processen zich in het lichaam afspelen. De mate waarin het DNA vertaald wordt, wordt met 'gen-expressie' aangeduid.

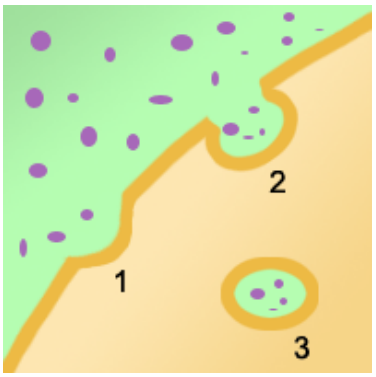
Heem-ijzer

Opname van heem-ijzer vindt waarschijnlijk plaats door endocytose en/of een transport-cel. In het verleden is gedacht dat heem-ijzer door enkel een concentratieverschil werd opgenomen [4]. Onderzoek toonde echter aan dat bij de opname toch 'hulp' gegeven wordt. Gedacht wordt dat heem-ijzer via endocytose (zie Figuur 2) wordt opgenomen met hulp van een specifieke receptor [4]. Daarnaast wordt aangenomen dat de transport-cel heme carrier protein 1 (HCP1) heem-ijzer de darmcel in brengt. Hierover bestaan echter twijfels [4] [27]. Enerzijds vanwege de bevinding dat gen-expressie* (Verklaring 1) geschat op basis van de hoeveelheid RNA*, niet steeg bij ijzertekort [4]. Anderzijds vanwege het feit dat de transport-cel veel efficiënter foliumzuur opneemt dan heem-ijzer [25]. (Vandaar wordt de cel ook wel aangeduid als proton-coupled folate transporter (PCFT) [6].) Toch zijn er tekenen dat HPC1 heem-ijzer opneemt: De transport-cel bevindt zich namelijk bij een gebrek aan ijzer aan de



Figuur 1 Schematische voorstelling van het ijzermetabolisme in de darmcel [4].

kant van het lumen[2], terwijl de cel zich bij overmaat aan ijzer verplaatst naar de andere zijde [12]. Daarnaast zou de cel bijvoorbeeld onder bepaalde omstandigheden een dubbelfunctie kunnen bekleden [25].



Figuur 2 Schematische voorstelling van endocytose: een stof wordt door middel van een blaasje de cel ingebracht [2].

Na opname in de darmcel wordt het ijzer uit heem-ijzer beschikbaar gemaakt met heme oxygenase (HO)* (zie Figuur 1). HO*-1 breekt het heem-ijzer dat opgenomen is door HCP1* af tot o.a. vrij ijzer [9] [12], terwijl HO*-2 het heem-ijzer dat door endocytose is opgenomen 'opvangt'. Er zijn echter ook aanwijzingen dat HO*-2 blootgesteld kan worden aan al het heem-ijzer dat in de darmcel wordt opgenomen. Maar, het kan ook zijn dat een rol voor de divalent metal transporter 1 (DMT1) transport-cel (meer informatie hierover volgt onder het kopje 'niet-heem-ijzer') is weggelegd voor het heem-ijzer dat door endocytose de cel binnenkomt. Wat in ieder geval duidelijk is, is dat de afbraak van heem-ijzer door HO*-1 een proces is dat beïnvloedt wordt door veel factoren en dat HO*-1 zelf de factor is die de snelheid van de opname van heem-ijzer in de darm regelt; De activiteit van HO*-1 is in samenhang met de heem-ijzeropname hoger tijdens ijzerdeficiëntie [4]. De activiteit van het HO*-2 wordt zover bekend niet geremd [4].

De opname van heem-ijzer in de darmcel wordt niet sterk beïnvloedt. Het enige remmende effect lijkt te bestaan bij vorming van lange ketens van heem-ijzer. Bij omstandigheden waar de pH-waarde lager dan 7 is – zoals gewoonlijk aan het begin van de dunne darm waar het meeste ijzer wordt opgenomen [12] –, is dit beperkt het geval [4]. Daarnaast wordt de ijzeropname vergroot door aanwezigheid van eiwit*. Dit is een belangrijk gegeven aangezien heem-ijzer-rijke producten ook eiwit*-rijke producten zijn [4].

Ook de ijzerstatus lijkt niet van veel invloed op de opname. Het is de idee dat de doorvoer van het heem-ijzer daarom noodzakelijk is om schadelijke effecten van opgehoopt ijzer– door het 'tekortschieten' van de verwerking door HO* – te voorkomen.

Niet-heem-ijzer

De DMT1 lijkt voor opname van niet-heem-ijzer in de darmcel verantwoordelijk. Deze transport-cel kan echter alleen ijzer in een tweewaardige vorm opnemen [3] [4]. Vandaar dat het Fe^{3+} – het meest voorkomend in voedsel – voor opname omgevormd moet worden naar Fe^{2+}. Duodenal cytochrome b (Dcytb)* of cytochrome b reductase 1 (Cybrd1) [3] [6] en mogelijk nog andere zogenaamde ferrireductases [5] [27] die aanwezig kunnen zijn op de darmcellen [3] [6] kunnen die omzetting realiseren. Als er een tekort is aan ijzer in het lichaam, wordt de aanmaak van DMT1 en Dcytb* groter [3]. (Ook inflammatie en een lage zuurstofspanning (hypoxia) geven een hogere DMT1-expressie* [28].) De Dcytb*-activiteit blijft echter deels afhankelijk van de concentratie van ascorbaat (vitamine C), dat onder normale omstandigheden in de darmwand aanwezig zal zijn [6]. Waarschijnlijk

[2] Daar waar de voedselbrij is.

zijn ook andere stoffen [3] die een zure omgeving (pH <7) veroorzaken tot omvorming van het ijzer in staat en zijn vitamine C [13] en mogelijk ook onverteerbare koolhydraten [13] (vorming van diverse vetzuren in de dikke darm) daardoor stimulerende factoren van de ijzeropname.

De noodzakelijke omzetting van ijzer naar een tweewaardige vorm verklaart een deel van het verschil in biobeschikbaarheid* tussen heem- en niet-heem-ijzer. Ook het gemakkelijk reageren van Fe^{2+} met andere stoffen beïnvloedt de oplosbaarheid en daarmee de opneembaarheid [4]. De voorvermelde beïnvloedende factoren van de niet-heem-ijzeropname kunnen ook om die reden – het beter oplosbaar houden/maken van het ijzer – stimulerende factoren zijn. Veel andere voedingsstoffen remmen echter de niet-heem-ijzeropname omdat ze eenvoudig een verbinding aangaan met het ijzer.

Hoewel de voedingssamenstelling de ijzeropname beïnvloedt, is de ijzerstatus de overheersende factor [13]. Onderzoek wijst in de richting van een aantal lokaal regulerende genen: hypoxia inducible transcriptie factor-2 alpha (HIF-2α) met prolyl hydroxylase domains (PHDs). Deze besturen als sensoren mogelijk de ijzeropname in de darmcellen via Dcytb* [29] en de transport-cel DMT1 [6] [28] [29]. Daarnaast zijn er ook aanwijzingen dat het 'iron-responsive elements' / 'iron-regulatory proteins' (IRE/IRP) systeem een rol speelt bij de aanmaak van DMT1 [5] [28]. (Het IRE/IRP systeem wordt toegelicht in Verklaring 2.)

De ijzerabsorptie wordt dus deels op darmniveau gereguleerd. De mate waarin dat plaatsvindt, is afhankelijk van de vorm op te nemen ijzer: de absorptie van heem-ijzer kan niet zo ver verhoogd worden als die van niet-heem-ijzer [4] [12]. Dit komt mogelijk door de beperkende factor bij de afbraak van het heem-ijzer: de activiteit van HO*-1 [4].

Het ijzer dat eenmaal is opgenomen in de darmcel en niet direct 'doorgevoerd' wordt naar de bloedbaan door exporterende transport-cellen (meer hierover onder het kopje 'afgifte'), wordt opgeslagen in de darmcel [3] [26]. Tijdens het 'ouder worden' van de darmcellen (darmcellen 'leven' slechts twee dagen) en de daarmee gepaard gaande verplaatsing naar de top van de darmcel, wordt informatie verkregen omtrent de ijzervoorraad in het lichaam. Indien er onvoldoende ijzer is, gaan de cellen ferritine* produceren [18], dat het opgenomen ijzer 'wegvangt'. Indien het aan ferritine* gebonden ijzer niet wordt 'aangesproken'

Verklaring 2: Het IRE/IRP systeem

Het IRE/IRP is een feedbackmechanisme waar zogenaamde 'iron-responsive elements' – op ijzer reagerende deeltjes - en 'iron-regulatory proteins' – eiwitten* betrokken bij de ijzerregulatie – deel van uitmaken. De terugkoppeling kent zijn oorsprong in stukjes in het RNA die de snelheid van de aanmaak van eiwitten* onder controle houdt. Deze stukjes worden de 'iron responsive elements' (stukjes RNA die de snelheid van de aanmaak van deeltjes die bij het ijzermetabolisme betrokken zijn onder controle houden) genoemd en kunnen een reactie aangaan met een 'iron responsive factor' (IRF*), een stof die altijd in de cel aanwezig is en waarvan de ijzerconcentratie in de cel de vorm bepaalt (Acotinase dat verantwoordelijk is voor de omzetting van citraat in isocitraat in de citroenzuurcyclus). Door vorming van de cel kan de omzetting van RNA in aminozuren (Verklaring 1) worden geblokkeerd. Zo wordt door de deeltjes de snelheid van de aanmaak van deeltjes die bij het ijzermetabolisme betrokken zijn onder controle gehouden.

voor de cel wordt afgestoten, gaat het met afzetten van de darmcel met de ontlasting verloren [3] [25].

Overige organen

Bij het reguleren van de invoer van ijzer in andere organen, spelen andere transport-cellen dan die in de darmen een belangrijke rol. Het ijzer dat de organen passeert is voornamelijk aan het ijzer-transport-eiwit* transferrine* gebonden. Het transferrine* wordt opgenomen door receptoren op de cellen van de organen – de transferrine*receptoren – die op iedere lichaamscel voor kunnen komen [16] en bij binding met transferrine* één geheel daarmee vormen [26].

Afhankelijk van de behoefte aan ijzer, zal een cel wel of geen ijzer opnemen via de transferrine*receptoren. Bij een grote ijzerbehoefte is de affiniteit om transferrine* te binden groter. In dat geval wordt de aanmaak van transferrine*receptoren niet geblokkeerd door het IRE/IRP systeem (Verklaring 2) [18]. Wanneer en zolang er voldoende ijzer in het lichaam en/of weefsel aanwezig is, is de structuur van de IRF* zo dat het RNA* van de transferrine*receptor instabiel is en de aanmaak van de receptor daardoor geremd wordt [29].
De opname van het ijzer van transferrine* door een transferrine*receptor is een nauw gereguleerd proces op geleide van de zuurgraad. Als het transferrine* aan de receptor is gebonden, stulpt het stukje membraan van de cel naar binnen en worden zo blaasjes gevormd waardoor het aan transferrine* gebonden ijzer de cel in gebracht wordt (via endocytose, Figuur 2). In de blaasjes worden waterstofionen gepompt, waardoor de pH daalt. Bij een pH-waarde van 5.6 laat ijzer los van het transferrine* en passeert de membraan van het blaasje via de transport-cel DMT1. Zo vindt het ijzer uiteindelijk zijn bestemming in de cel, terwijl het ijzerloze transferrine* weer via de blaasjes teruggebracht wordt naar de bloedbaan [18].
De aanmaak van ferritine* wordt op tegengestelde wijze als die van de transferrine*receptoren gereguleerd: Bij een tekort aan ijzer is de structuur van het RNA* instabiel, zodat het ferritine* nagenoeg niet aangemaakt wordt. IJzer kan dus niet gevangen worden door ferritine*, maar zal beschikbaar zijn voor de plaatsen waar er behoefte aan is. Andersom wordt de productie van ferritine* verhoogd bij een ijzeroverschot. Het overtollige ijzer kan vervolgens in het ferritine*molecuul worden opgenomen [3] [18].

Afgifte

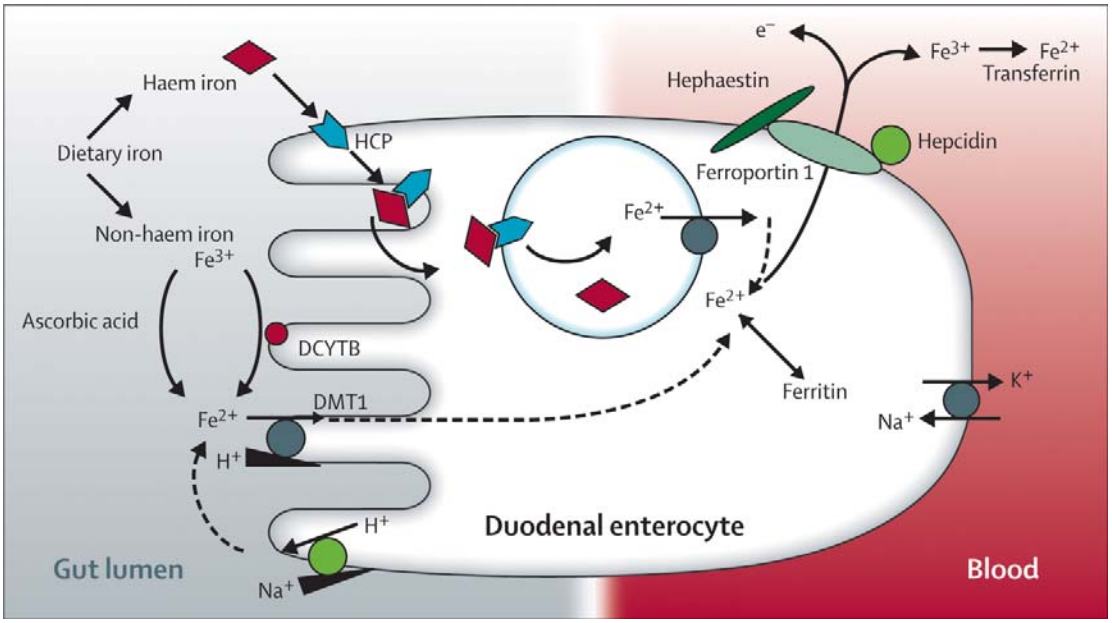
Voor de afgifte van ijzer zijn meerdere transport-cellen gevonden.
Ferroportine* is de meest bekende en exporteert ijzer vanuit de cellen naar de bloedbaan [16] [26]. De transport-cel heeft enzymen* nodig om het ijzer van het ferroportine*-kanaal te extraheren [5] en de cel van driewaardige ijzer in een tweewaardige vorm om te zetten, aangezien het ijzer direct aan het transport-eiwit* transferrine*, dat alleen Fe^{2+} bindt, wordt gekoppeld [5] [6] [26]. De oxidases zijn hephaestin (een enzym* in de darmcel dat de omzetting van driewaardig in tweewaardig ijzer versnelt voor het afgegeven wordt aan het transferrine*) (Figuur 3) en ceruloplasmine (Figuur 5) voor respectievelijk de darmcellen en andere cellen, zoals

macrofagen* [6] [9] [25]. Ferroportine * en de oxidases reguleren gezamenlijk de uitvloei van ijzer uit de cel [3], Systemische regulatie heeft echter een overheersende rol bij de activiteit van ferroportine* [3] [16] [21].
Naast ferroportine* is een andere export-cel gevonden; de feline leukemia virus subgroup C receptor (FLVCR) (Figuur 1). Deze receptor is waarschijnlijk actief op darm-, lever- en rode bloedcellen [4] [12]. Het is in staat om actief heem te exporteren, mogelijk alleen als een overmatige hoeveelheid heem aanwezig is in de cel. Dit is bijvoorbeeld het geval als de HO*-1-activiteit verminderd is. Transport via een heem-ijzer transport–cel zal dan schade aan cellen door het toxische heem-ijzer voorkomen [4]. In de darm transporteert FLVCR mogelijk nog intact heem-ijzer van de darmcel naar de bloedbaan, waar het bindt aan hemopexine [4] [6], dat heem-ijzer in het bloed vangt om ook daar de nadelige invloed van heem-ijzer te onderdrukken.
Een andere afgiftecel bij overvloed aan ijzer in het maag-darmkanaal zou de ATP-binding cassette placenta (ABCG2) kunnen zijn. Deze zou evenals de FLVCR heem-ijzer kunnen vervoeren van de darmcel naar de bloedbaan [12]. Over deze potentiële transport-cel is nog weinig bekend.

1.2.2 Systemische regulatie

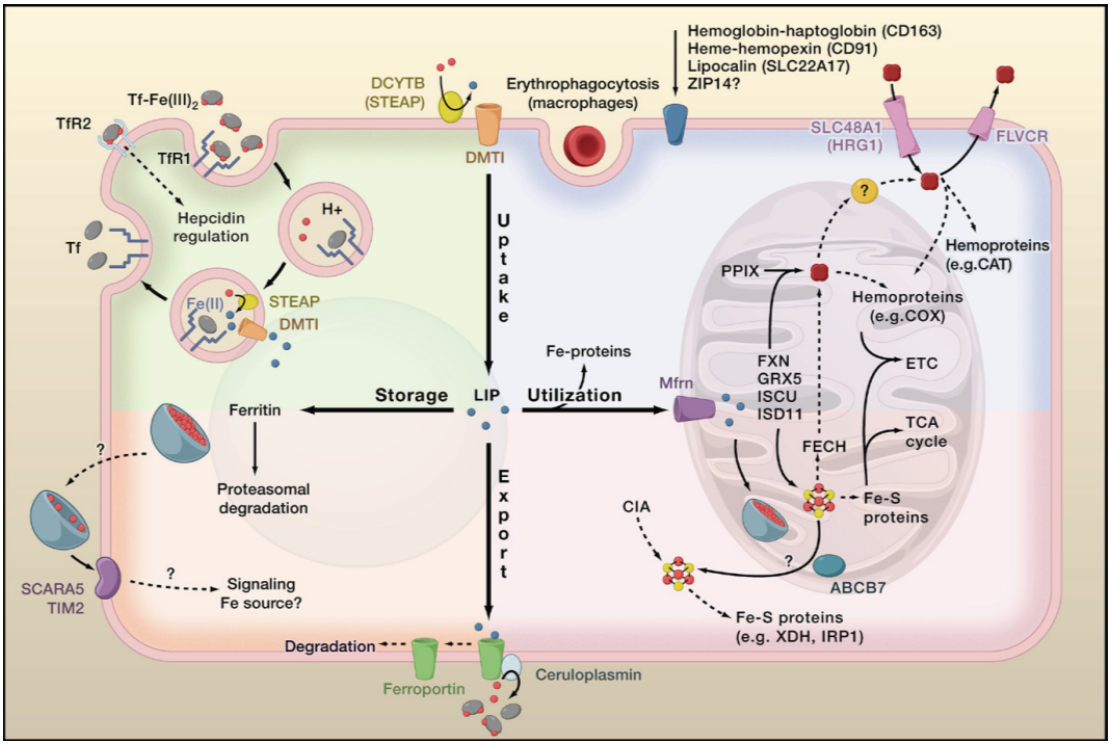
Regulatie van het ijzermetabolisme op lokaal niveau is onvoldoende om de hoeveelheid ijzer in het hele lichaam in balans te houden. Daarvoor is interactie tussen de organen nodig. Hepcidine* lijkt de belangrijkste regulator te

Figuur 3 Schematische voorstelling van het ijzermetabolisme in de darmcel [3].



Figuur 4 Schematische voorstelling van het ijzermetabolisme in de darmcel [3].

zijn van de 'overall' ijzerhuishouding. Het is een hormoon dat (voornamelijk) in de lever wordt aangemaakt. Het hepcidine* verplaatst naar de dunne darm om daar zijn invloed uit te oefenen op de transport-cellen [16] [21] [24]. Daarnaast beïnvloedt het de vrijlating van ijzer uit de macrofagen* [3] [6] [24] en regelt het



Figuur 5 Schematische voorstelling van het ijzermetabolisme in een willekeurige lichaamscel [5].

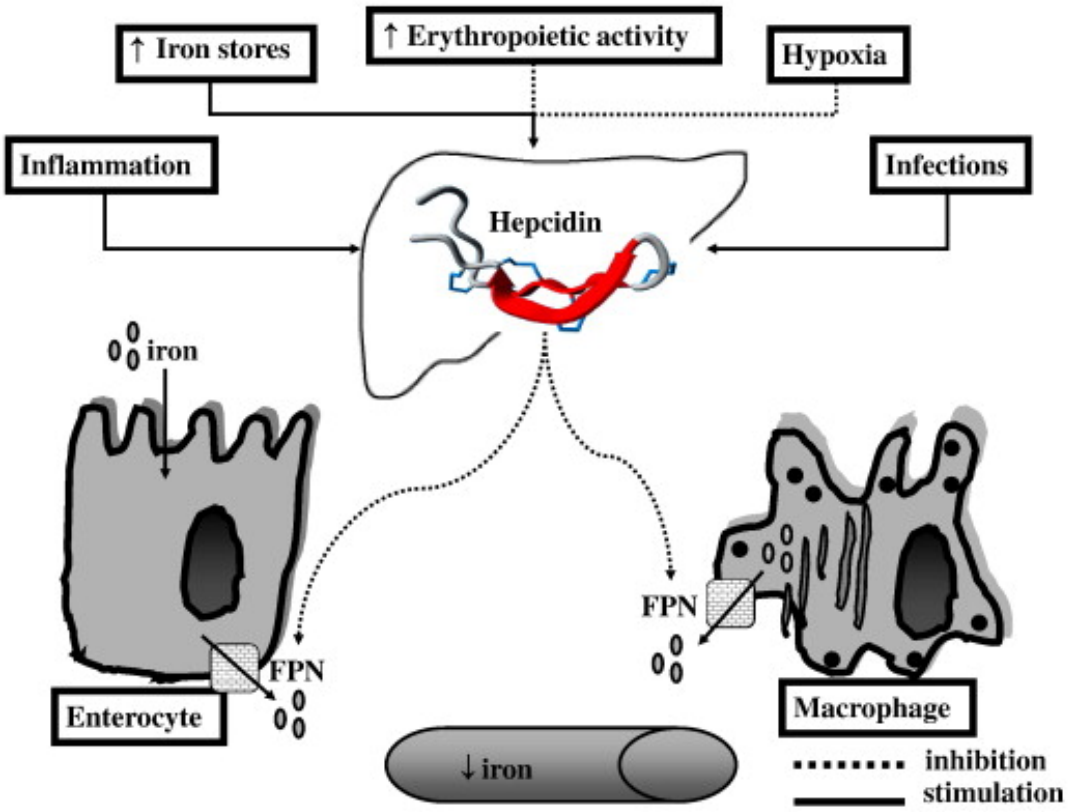
waarschijnlijk ook de uitvloei van ijzer uit de levercellen [6] [24]. Op celniveau reguleert hepcidine* dat het transport-eiwit* ferroportine* binnen de cel gebracht wordt en afbreekt: Door binding aan de zijde van de bloedbaan van de transport-cel [3] remt hepcidine* de internalisatie (het binnen in de cel brengen) en afbraak. Het hepcidine* heeft dus een remmende werking op de vernietiging van de transport-cel [6]. Oftewel: bij aanwezigheid van hepcidine* zal het ferroportine* in staat zijn ijzer te verplaatsen naar de bloedbaan en andersom zal ferroportine* geen ijzer exporteren bij afwezigheid van hepcidine*.

Hoe de hepcidine*-aanmaak in de lever wordt gereguleerd is nog niet geheel duidelijk. Het lijkt erop dat de lever signalen opvangt die iets weergeven van de ijzerbehoefte [29]. Nunez [28] vermoedde dat aan zowel de ijzervoorraad als de rode-bloedcel-productie gekoppelde regulatoren worden uitgezonden om de ijzerstatus op peil te houden. In ieder geval wordt onder invloed van de nieuwvorming van rode bloedcellen de hepcidine*-synthese gestuurd (om een constante ijzerbron van 20 mg/dag te handhaven voor de hemoglobine*-synthese) [30].

Ook is het mogelijk dat andere eiwitten* – waaronder het HFE-eiwit* – signalen opvangen en hun invloed uitoefenen op de aanmaak van hepcidine*. *HFE* lijkt namelijk te reageren op de transferrine*-waarde van het bloed. Bij een lage ferritine*-waarde bindt het *HFE* aan de transferrine*receptor. Wanneer het eiwit* niet gebonden is aan de receptor, beïnvloedt het de hepcidine*-expressie* negatief [25]. Andere eiwitten* vangen mogelijk signalen op van andere factoren die de hepcidine*-aanmaak reguleren.

Van vier factoren [6] [24] is het overduidelijk dat zij van invloed zijn op het gen* hepcidine* anti-microbial peptide (het stukje DNA* waardoor vorming van hepcidine* mogelijk is) dat verantwoordelijk is voor de

aanmaak van hepcidine* [6] [25]: een grote ijzervoorraad [16] [26], (een stijging van) de snelheid van de aanmaak van rode bloedcellen, hypoxia, en een hoge mate van ontsteking zijn allen factoren die leiden tot een hogere hepcidine*-aanmaak, zodat de uitvloei van ijzer uit de cel laag is. (Figuur 6 geeft een overzicht van de factoren, het bijbehorende effect voor de aanmaak van hepcidine* en de ijzerhuishouding van de betreffende factor.) Verondersteld wordt dat de factoren die invloed hebben op de hepcidine*-aanmaak niet alleen op die manier direct, maar ook indirect (via andere processen) hun effect uitoefenen [9] [29].
Meer onderzoek naar de verschillende mechanismen en ook de diverse vormen van hepcidine* zijn in volle gang



Figuur 6 De beïnvloedende factoren van de hepcidine-aanmaak en de effecten van hepcidine op het ijzermetabolisme [6]. NB: De productie van rode bloedcellen wordt verhoogd bij een zuurstoftekort in de cel; vandaar dat beiden aan elkaar gekoppeld kunnen zijn [9].

[24].

Ook naar de verschillende transport-cellen voor ijzer wordt volop onderzoek gedaan. Zo is recent ontdekt dat transport van ijzer in en uit de darmcel niet zo vastgelegd is als vooraf gedacht: Aan de apicale zijde van de darmcel worden ook actieve FPN cellen gevonden, evenals aan de basolaterale zijde ook actieve DMT1 cellen gevonden worden. Deze lijken ook ijzer te transporteren [28].
Al met al bestaat nog veel onduidelijkheid over de regulatie van het ijzermetabolisme. Naast de zoektocht naar de verschillende factoren die een rol spelen, de verscheidene mechanismen die aanwezig zijn, ligt de vraag in

hoeverre en op welke manieren de lokale en systemische regulatie met elkaar verweven zijn en op elkaar inspelen. Zo lijkt de expressie* van ferroportine* in macrofagen* door erytrofagocytose en heem-ijzer te worden gereguleerd en wordt de aanmaak van de ferroportine*receptor verder geregeld door het IRE/IRP systeem, dat mogelijk ook nog met hepcidine* verband houdt [5]. Hentze et al. [5] hebben met drie ideeën een voorzet gedaan om een en ander aan mechanismen aan elkaar te koppelen:

1. De FPN-expressie* is waarschijnlijk onderworpen aan systemische regulatie via hepcidine*, terwijl de aanmaak van de FPN cellulair gereguleerd zou worden op geleide van de ijzerconcentratie in de cel met betrokkenheid van het IRE/IRP systeem;
2. Het gen* HIF2α zou via IRP de DMT1-expressie* op de apicale zijde van de duodenale enterocyten werken;
3. De hepcidine*-expressie* kan worden aangestuurd door een 'signalerende' transferrine*receptor (TfR2) en de 'wisselende' factor HFE, dat ook aan een transferrine*receptor (TfR1) bindt ten koste van transferrine*. IRP stimuleert mogelijk de expressie* van de laatste transferrine*receptor (TfR1). Het evenwicht tussen de twee verschilende transferrine*receptoren zou uiteindelijk van belang zijn voor de activatie van hepcidine*. Op die manier zal de IRP-activiteit (lokale regulering) de hepcidine*-expressie* (systemische regulatie) dus indirect beïnvloeden.

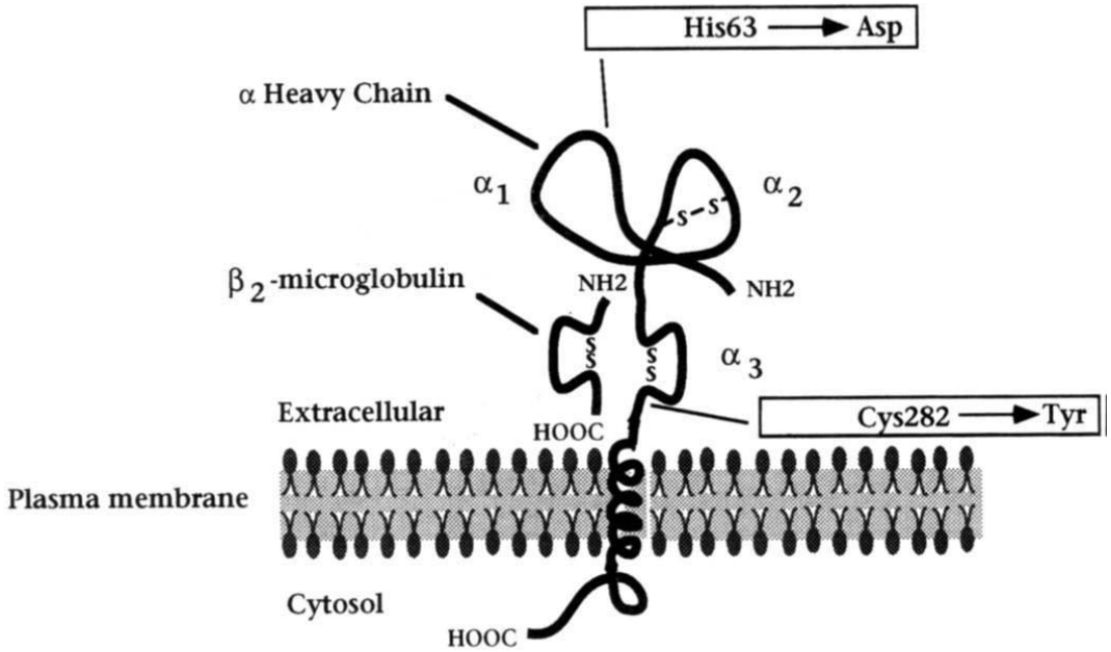
   Een groot raadsel is vooral nog hoe hepcidine, HIF2α, en IRP zich met elkaar verhouden [5]; er zijn aanwijzingen dat regulatie door HIFs in de darmcellen de systemische regulatie via hepcidine* voor zijn [29], wat erop kan wijzen dat de lokale regulatie de overhand heeft. Evenzo is het de vraag in hoeverre de productie van de verschillende betrokken actieve cellen zoals de HCP1 en HO*-1 lokaal of op 'lichaamsniveau' gereguleerd wordt, aangezien deze verband houdt met de ijzerbehoefte [12]. Hetzelfde geldt voor de relatie die lijkt te bestaan tussen DMT1 en de transferrine* receptoren [4] en de link tussen ijzer, zuurstof en ascorbinezuur (vitamine C) [29]. Meer onderzoek zal nodig zijn om de organisatie rondom de ijzerhuishouding te ontrafelen.

1.3 IJzermetabolisme bij *HFE*-hemochromatose

Hoewel het van levensbelang is voldoende ijzer in en op te nemen, moet ook gewaakt worden voor een overdosis. Grote hoeveelheden kunnen schade aanrichten aan organen en dan functiebeperkingen geven. Omdat de ijzeropname gereguleerd wordt op geleide van de ijzerstatus is het 'gevaar' van een overmatige hoeveelheid ijzer vooral aanwezig als een defect bestaat in de regulatie, zoals bij hemochromatose.

1.3.1 Oorzaak

Bij *HFE*-hemochromatose is de regulatie van ijzermetabolisme via hepcidine* verstoord. De oorzaak hiervoor ligt bij het defect aan het *HFE*-gen (het stukje DNA* waardoor vorming van het HFE-eiwit* mogelijk is). Door de inbouw van een ander aminozuur* op de 282ste plaats van het HFE-eiwit* wordt bij de C282Y-mutatie een ander eiwit ingebouwd en vandaaar een essentiële zwavelbrug niet gevormd [31]. In Figuur 7 is de zwavelbrug die



Figuur 7 Schematische voorstelling van het HFE-eiwit, dat door mutaties in de genen niet zoals gewoonlijk wordt aangemaakt. Voor de genmutaties C282Y en H63D zijn de locaties waar de mutaties betrekking op hebben aangegeven [1].

gewoonlijk aangemaakt wordt op de plaats van het aminozuur*, zichtbaar gemaakt met de 'SS' bij α_3. (De H63D-mutatie geeft ook een afwijking in het HFE-eiwit*, maar op welke manier staat nog niet vast. Het kent evenwel een vergelijkbaar gevolg.) Het anders gevormde, minder stabiele HFE-eiwit* heeft via TfR1 invloed op de productie of vrijlating van hepcidine*[3], dat geproduceerd wordt in de lever. Hoe dit kan is nog onduidelijk [33]. In ieder geval wordt de ijzeropname in de darm door het ferroportine* niet geremd door de verminderde hoeveelheid hepcidine* in het bloed [21] [34]. Daarnaast laten de (reticulo endotheliale) macrofagen* bij hemochromatosepatiënten meer ijzer vrij dan bij niet-hemochromatosepatiënten het geval is. De macrofagen* hebben door het defect zelfs een genetisch expressie*-profiel dat overeenkomend met een ijzergebrekssituatie [30]. Vermoedelijk is deze laatste factor ook meer van invloed op de hoge serum-ferritine*-waarden, omdat de bijdrage aan het circulerend ijzer in het bloed meer wordt beïnvloed door de macrofagen* dan door de darmcellen [35]. (Het aandeel van ijzer van de voeding dat per dag door de darmcellen aan het bloed wordt afgegeven, is slechts 1/20 van de totale hoeveelheid ijzer die per dag in het bloed terechtkomt (1-2 mg versus 20-25 mg ijzer respectievelijk [5]). Slechts tien procent van de behoefte aan ijzer – voor de aanmaak van rode bloedcellen – wordt ingenomen via de voeding en is aanwezig is plasma; de rest wordt via de macrofagen* aangeleverd. Er is dus een behoorlijk grote plasma turnover [5].)

Naast het defect dat verband houdt met de ferroportine*receptor, bestaan aanwijzingen dat ook het transport aan de apicale zijde – de kant van de darm waar de voedselbrij zich bevindt – verstoord is. Gebleken is dat bij hemochromatosepatiënten de expressie* van de ijzer-transporters aan de apicale zijde – de DMT1 – hoger is

[3] Hepcidine wordt gevormd als pro-hormoon [32].

[36]. Hoewel het mechanisme onbekend is, is gebleken dat hepcidine* hierop invloed uitoefent [28] en wordt betrokkenheid van HFE niet uitgesloten [28]. Het is in ieder geval de idee dat interactie bestaat tussen de opname en afgifte van ijzer uit de darmcel. Of de hoeveelheid ijzer in de darmcel zoals in een gezonde situatie waarschijnlijk het geval is, ook bij hemochromatosepatiënten invloed heeft op de opname van ijzer is de vraag.

Gevolgen

Zoals vermeld heeft het lichaam geen 'afvoersysteem' voor ijzer en zal het overschot van het opgenomen ijzer in het lichaam een plaats moeten krijgen. Het transferrine* dat in het bloed aanwezig is zal meer verzadigd raken en in de cellen zal meer ferritine* gevormd worden, dat op den duur uit de organen 'lekt' [18]. Dit resulteert in verhoogde (nuchtere) waarden van deze bloeddeeltjes (transferrine*-verzadigings-waarde >45% en serum-ferritine*-waarde >280 µg/l [20]). Het ferritine* zal ophopen in de functiecellen van organen – met name de lever – en na verloop van tijd omgevormd worden tot hemosiderine*.

De opslag van hemosiderine* gaat gepaard met de vorming van stoffen die bij ontstekingsreacties betrokken zijn, waardoor (steeds meer) littekenweefsel wordt gevormd, leidend tot onherstelbare schade aan en daardoor functieverlies van de lever. Ook de functies van andere organen zoals de alvleesklier, hypofyse, huid, gewrichten, spieren, schildklier en het hart kunnen worden aangetast doordat ijzer ook op deze plaatsen neerslaat [34]. Daarbij komt dat het risico van leverkanker veel hoger is; het is één van de belangrijkste doodsoorzaken bij een lang bestaande hemochromatose waarbij al littekenweefsel is gevormd in de lever [18].

De ophoping van het ijzer in en de uitval van functie van de organen zal na verloop van tijd problemen geven. De meest voorkomende klachten zijn: onverklaarbare vermoeidheid, gewrichtspijn, een bruinkleuring van de huid en buikpijn. Daarnaast kunnen symptomen die horen bij andere ziekten – onder andere diabetes mellitus, leverkanker, hartritmestoornissen – die door de ijzerstapeling ontstaan een indicatie zijn voor orgaanschade. Op het moment dat de ziekte manifest wordt (naar verwachting bij hemozygoten bij een afkapwaarde van 20 gram totaal lichaamsijzer [37]), is men aangewezen op initiële therapie van aderlaten om de ijzervoorraad tot een acceptabele hoeveelheid te laten dalen (depletiefase).

Na het aftappen van het ijzeroverschot zal het ijzer opnieuw stapelen in het lichaam. Met welke snelheid de ijzer-waarden stijgen, verschilt sterk, wat ook een verschil geeft in de frequentie van aderlaten na de eerste behandeling (onderhoudsfase). Genetisch componenten (o.a. C282Y homozygotie (het hebben van twee dezelfde vormen van een gen*) of C282Y/H63D-heterozygotie (het hebben van twee verschillende vormen van een gen*)) en omgevingsfactoren zoals voedingsinname, bloeddonatie, virale infecties van de lever, metabool syndroom (een combinatie van overgewicht, diabetes mellitus (suikerziekte in de volksmond), hoge bloeddruk en verhoogd cholesterolgehalte) en medicijngebruik zijn van invloed op de ijzerstapeling [19] [21].

Verklarende woordenlijst

Aminozuur	Een bouwsteen van eiwitten*

Biobeschikbaarheid	De mate waarin een voedingsstof kan worden opgenomen in het lichaam
Desoxyribo nucleic acid (DNA)	De belangrijkste chemische drager van erfelijke informatie
Duodenal cytochrome b (Dcytb)	Een enzym* op de darmwand dat omzetting van ijzer van een driewaardig naar een tweewaardig deeltje kan versnellen
Eiwit	Een molecuul dat veel verschillende functies bekleden (processen beïnvloeden)
Enzym	Een eiwit* dat een bepaalde reactie versnelt, vertraagt, start of blokkeert
***-expressie	De mate waarin het specifieke stukje (***) DNA* wordt omgezet in RNA* en RNA* naar aminozuren (→ eiwit*)
Ferritine	Het eiwit* dat zorgt voor de binding van ijzer bij de opslag in de lever en het beenmerg
Ferroportine	Het transport-eiwit* dat ijzer van in de cel buiten de cel brengt
Gen	Een natuurlijke eenheid van DNA* van erfelijke informatie voor een bepaalde eigenschap
Heme carrier protein 1 (HCP1)	Het eiwit* dat mogelijk het transport van heem naar de darmcel verzorgt
Heme oxygenase (HO-1/2)	Het enzym* dat de 'vrijmaking' van ijzer uit heem-ijzer versnelt
Hemoglobine	Een bestanddeel van rode bloedcellen dat onder andere zuurstof kan binden
Hemosiderine	Een 'slecht toegankelijk' complex waarin ijzer is opgeslagen en dat zich uitsluitend in cellen bevindt
Hepcidine	Een hormoon dat het ijzermetabolisme in het hele lichaam reguleert
High ferritine (HFE)-eiwit	Een eiwit* dat betrokken is bij de ijzeropname
Iron responsive factor (IRF)	Deeltjes in cellen die een andere vorm aannemen bij veranderingen in de ijzerconcentratie in de cel
Macrofaag	Een deeltje dat cellen die geen functie (meer) bekleden of een gevaar vormen opruimen
Ribonucleïnezuur (RNA)	Hetgeen gevormd wordt als tussenstap bij de vorming van eiwitten* vanuit DNA*
Serum	Bloed zonder stollingsfactoren
Transferrine	Het eiwit* dat ijzer transporteert in het bloed

Lijst van afkortingen

ABCG2	ATP-binding cassette placenta
Cybrd1	Cytochrome b reductase 1
Dcytb	Duodenal cytochrome b
DNA	Desoxyribo nucleic acid (de belangrijkste chemische drager van erfelijke
	informatie
FLVCR	Feline leukemia virus subgroup C-receptor
HCP1	Heme carrier protein 1
HFE	High ferritine
HIF-2α	Hypoxia inducible transcriptie factor-2 alpha
HO	Heme oxygenase
IR	Iron responsive factor
PCFT	Proton-coupled folate transporter
PHD	Prolyl hydroxylase domain
RNA	Ribonucleïnezuur

Referenties

1. Feder, J.N., et al., A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet, 1996. 13(4): p. 399-408.
2. Cram, P. Endocytosis. [cited 2010 02-08-2010]; Available from: http://www.college-cram.com/study/biology/cell-membranes/endocytosis/.
3. Zimmermann, M. and R. Hurrell, Nutritional iron deficiency. The Lancet, 2007. 370(9586): p. 511-520.
4. West, A.R. and P.S. Oates, Mechanisms of heme iron absorption: Current questions and controversies. :, 2008. 14(026): p. 4101-4110.
5. Hentze, M.W., et al., Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell, 2010. 142(1): p. 24-38.
6. Franchini, M., M. Montagnana, and G. Lippi, Hepcidin and iron metabolism: from laboratory to clinical implications. Clin Chim Acta, 2010. 411(21-22): p. 1565-9.
7. Alle vitamines en mineralen op een rij. [cited 2010 28-07-2010]; Spoorelementen en mineralen]. Available from: http://www.vitamine-info.nl/alle-vitamines-en-mineralen-op-een-rij/.
8. Burke, W., G. Imperatore, and M. Reyes, Iron deficiency and iron overload: effects of diet and genes. Proceedings of the Nutrition Society, 2001. 60(01): p. 73-80.
9. Ganz, T. and E. Nemeth, Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006. 290(2): p. G199-203.
10. Spanjersberg, M.Q.I. and E. Jansen, Iron deficiency and overload in relation to nutrition. 2000.
11. Nederlandse Voedingsnormen 1989. 1992, Voorlichtingsbureau voor de Voeding: Den Haag.
12. Latunde-Dada, G., R. Simpson, and A. McKie, Recent advances in mammalian haem transport. Trends in biochemical sciences, 2006. 31(3): p. 182-188.
13. Hurrell, R. and I. Egli, Iron bioavailability and dietary reference values. Am J Clin Nutr, 2010. 91(5): p. 1461S-1467S.
14. Heath, A.L. and S.J. Fairweather-Tait, Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status. Best Pract Res Clin Haematol, 2002. 15(2): p. 225-41.
15. IJzer. 15 april 2009 [cited 2010 16-12-2010]; Available from: http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/voedingstoffen/vitamines-en-mineralen/ijzer.aspx.
16. Harrison-Findik, D., Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. World Journal of Gastroenterology, 2007. 13(37): p. 4925.
17. Pietrangelo, A., Hereditary hemochromatosis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 2006. 1763(7): p. 700-710.
18. Roest, R., IJzermetabolisme: deficiëntie en stapeling. 2000.

19. (NIV), N.I.V., N.V.v.K.C.e.L.e.V.A.L. (NVKC-VAL), and N.H.G.N. in samenwerking met Nederlands Genootschap voor Maag-Darm-Leverartsen (MDL), Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie (NVB), Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH), Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVR), Nederlanse Vereniging voor Reumatologie (NVvR), Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), Hemachromatose Vereniging Nederland (HVN) met ondersteuning van Commissie richtlijnenontwikkeling van de NIV, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose. 2007.
20. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis, in J Hepatol, E.A.F.T.S.O.T. Liver, Editor. 2010. p. 3-22.
21. Janssen, M.C. and D.W. Swinkels, Hereditary haemochromatosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009. 23(2): p. 171-83.
22. Witte, D.L., et al., Practice guideline development task force of the College of American Pathologists. Hereditary hemochromatosis. Clin Chim Acta, 1996. 245(2): p. 139-200.
23. Roe, M.A., et al., Plasma hepcidin concentrations significantly predict interindividual variation in iron absorption in healthy men. Am J Clin Nutr, 2009. 89(4): p. 1088-91.
24. Choudhry, V.P., Hepicidin and its role in iron metabolism. Indian J Pediatr, 2010. 77(7): p. 787-8.
25. Anderson, G.J., D.M. Frazer, and G.D. McLaren, Iron absorption and metabolism. Curr Opin Gastroenterol, 2009. 25(2): p. 129-35.
26. Chua, A.C., et al., Iron: an emerging factor in colorectal carcinogenesis. World J Gastroenterol, 2010. 16(6): p. 663-72.
27. Mithen, R. and R. Hurrell, Effect of genotype on micronutrient absorption and metabolism: a review of iron, copper, iodine and selenium, and folates. Int J Vitam Nutr Res, 2007. 77(3): p. 205-16.
28. Nunez, M.T., Regulatory mechanisms of intestinal iron absorption-uncovering of a fast-response mechanism based on DMT1 and ferroportin endocytosis. BioFactors, 2010. 36(2): p. 88-97.
29. Simpson, R.J. and A.T. McKie, Regulation of intestinal iron absorption: the mucosa takes control? Cell Metab, 2009. 10(2): p. 84-7.
30. Pietrangelo, A., Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Gastroenterology, 2010. 139(2): p. 393-408, 408 e1-2.
31. Dooley, J. and M. Worwood, Guidelines on diagnosis and therapy: genetic haemochromatosis. British Committee for Standards in Haematology, 2000: p. 1–33.
32. Arnold, J., et al., Defective release of Hepcidin not defective synthesis is the primary pathogenic mechanism in HFE-Haemochromatosis. Med Hypotheses, 2008. 70(6): p. 1197-200.
33. Adams, P.C. and J.C. Barton, How I treat hemochromatosis. Blood, 2010. 22: p. 22.
34. Hutchinson, C., et al., Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. Gut, 2007. 56(9): p. 1291.

35. Pietrangelo, A., Hereditary hemochromatosis–a new look at an old disease. N Engl J Med, 2004. 350(23): p. 2383-97.
36. Heath, A.L. and S.J. Fairweather-Tait, Health implications of iron overload: the role of diet and genotype. Nutr Rev, 2003. 61(2): p. 45-62.
37. Tao, M. and D.L. Pelletier, The effect of dietary iron intake on the development of iron overload among homozygotes for haemochromatosis. Public Health Nutr, 2009. 12(10): p. 1823-9.

Bijlage II: Van voedingsonderzoek naar voedingsadvies bij *HFE*-hemochromatose

Voor het opstellen van een voedingsadvies bij *HFE*-hemochromatose is gedegen onderzoek naar het effect van voedingsfactoren vereist. In de loop van de jaren hebben talloze onderzoekers bijgedragen aan het ontrafelen van de factoren. Daar de ijzeropname afhankelijk is van meerdere losstaande 'omstandigheden' die door de voeding te beïnvloeden zijn, zijn uiteenlopende voedingsfactoren onderzocht en opgespoord. De 'lijst' met factoren kan incompleet zijn omdat de fysiologie van de opname van de vormen van ijzer zelf nog niet vaststaat, laat staan de interactie met andere voedingsstoffen.

Deel versus geheel

Het samenspel van voedingsstoffen is een essentieel punt. Voedingsstoffen worden immers meestal via voedingsmiddelen ingenomen, terwijl de voedingsmiddelen ook veelal niet afzonderlijk gegeten worden. Veel verschillende voedingsstoffen maken dan ook deel uit van een maaltijd. Dit maakt het scheiden van de effecten en daarmee het onderscheiden van de veroorzakende factor(en) niet eenvoudig: Is het effect toe te schrijven aan één bepaalde voedingsstof of is het effect gelegen in de werking van meerdere stoffen bij elkaar? Diverse onderzoekers proberen daar voor allerlei voedingsstoffen (nog steeds) antwoord op te krijgen, ook waar het gaat om de stapeling van ijzer in het lichaam.

Soorten onderzoek

Grof beschouwd kunnen onderzoekers twee verschillende soorten onderzoek gebruiken om het effect van voeding op de ijzerstapeling verder te ontrafelen: experimenteel en observationeel onderzoek. (Verklaring 3 en Verklaring 4 geven uitleg over deze studievormen.). Het experimentele onderzoek beoogt verbanden te leggen door proeven uit te voeren onder (redelijk) gecontroleerde omstandigheden. Voor hemochromatose zoekt men bijvoorbeeld naar bepaalde mechanismen waarop het genetische defect zijn invloed laat gelden: Wat voor gevolgen heeft de mutatie van het *HFE*-gen en daarmee het minder stabiel te vormen HFE-eiwit? Studies naar

Verklaring 3 Experimenteel onderzoek

Bij een experimenteel onderzoek – ook wel interventie-studie of trial genoemd – wordt een proef gedaan en zodoende het effect van een specifieke factor nagegaan. Bij dit onderzoek staan de deelnemers onder controle van de onderzoekers. Het onderzoek kan gedaan worden om het effect door ziekte of om het effect van voeding vast te stellen. Beide effecten worden in studies bestudeerd. In ieder geval vereist het verschillende groepen:

- Effect door ziekte: een deel van de deelnemers heeft de te onderzoeken ziekte wel en het andere deel van de deelnemers heeft de ziekte niet (controlegroep); alle deelnemers ontvangen hetzelfde voedsel
- Effect door voeding: het ene deel van de deelnemers wordt wel blootgesteld aan de te onderzoeken factor (interventiegroep), het andere deel van de deelnemers wordt niet blootgesteld aan de te onderzoeken factor (controlegroep); alle deelnemers hebben eenzelfde 'achtergrond' (bijvoorbeeld allen zijn gezond, of allen hebben een bepaalde ziekte) en worden willekeurig in de interventie- of controlegroep geplaatst

Verklaring 4 Observationeel onderzoek

Zoals de naam aangeeft is observationeel onderzoek gebaseerd op het waarnemen. Met betrekking tot voedingsonderzoek wordt geobserveerd of het wel/niet innemen van een bepaalde stof/bepaald voedingsmiddel (op een bepaald moment) van invloed is op de gezondheid of ziektetoestand van een vooraf vastgestelde groep mensen.

deze mechanismen worden vooral bij dieren uitgevoerd, maar ook via zogenaamde cellijnen (gekweekte cellen) die bijvoorbeeld de werking van de darmcellen nabootsen. In ieder geval ligt de focus bij dit soort onderzoek op de fysiologie van voeding en/of de ziekte. Daarnaast is er onderzoek dat zich met name bezighoudt met de vraag wat van de ingenomen ijzer uiteindelijk het lichaam binnenkomt. Hier wordt veelal gebruik gemaakt van isotopen-studies (Verklaring). Observationele studies willen aan- of afwezigheid van een verband tussen een voedingsstof of -middel in niet-gecontroleerde omstandigheden zichtbaar maken.

Verklaring 5 Isotopenstudie

Experimentele studies richten zich meestal op de opname van ijzer 1) van een bepaalde vorm (heem- of niet-heem-ijzer) of type en/of 2) in relatie tot andere voedingsstoffen (enhancers en inhibitors). Deze studies zijn veelal isotoop-studies. (Isotopen zijn deeltjes waarbij het aantal neutronen en protonen niet gelijk zijn. De deeltjes met andere proton-waarden (aangeduid met het getal van het aantal protonen) hebben andere eigenschappen en zijn daarom te detecteren in het lichaam (in de rode bloedcellen, waar ijzer wordt ingebouwd).) Door aan een maaltijd ijzerisotopen toe te voegen, kan de hoeveelheid ijzer die van de maaltijd is opgenomen – zowel het toegevoegde als het van nature aanwezige – worden berekend. Twee soorten isotopen met verschillende hoeveelheden protonen kunnen bij isotoop-studies gebruikt worden: radio-actieve isotopen (^{55}Fe, ^{59}Fe) en stabiele isotopen (^{54}Fe, ^{57}Fe, ^{58}Fe). Voor de verschillende vormen ijzer (heem- of niet-heem-ijzer) of voor het ijzer toegevoegd aan maaltijden kunnen dan ook verschillende isotopen gebruikt worden om effect te meten. Met specifieke apparatuur wordt na verloop van tijd de radio-activiteit gemeten. Hiermee wordt de absorptie berekend. Om het effect te meten worden bepaalde aannames gedaan, onder andere dat de absorptie van het toegevoegd ijzer van eenzelfde orde van grote is als dat van nature in de maaltijd aanwezig is, dat de toegevoegde isotopen één pool vormen in de darm met het van nature aanwezig zijnde ijzer, dat het ijzer'gebruik' van rode bloedcellen gelijk is aan die van niet-toegevoegde isotopen (circa 80%, bij een bloedvolume van 65 ml/kg lichaamsgewicht) en dat een bepaalde afname van de isotopen in de loop van de tijd bestaat. Vanwege hogere ijzer-waarden in het lichaam is het bij hemochromatosepatiënten mogelijk dat de veronderstelling van een volledige absorptie van ijzer in circulerend hemoglobine onjuist is en de uiteindelijke absorptie te laag wordt geschat.

Beperkingen aan onderzoek

Studies met mensen kunnen om meerdere redenen 'gemakkelijk' tot uiteenlopende resultaten leiden. Sowieso is ieder mens verschillend en kan dit zo verschillen tussen personen in de reactie op een bepaalde voedingsstof verklaren. Evenwel wordt in onderzoek gezocht naar overeenkomsten tussen personen om vandaar uit het verschil per groep personen met eenzelfde achtergrond (genetische mutatie, leeftijd, geslacht, …) vast te stellen. Dan nog – en te meer als er zodoende kleine groepen ontstaan – zijn verschillen te klein om met zekerheid een effect vast te stellen.

Iedere vorm van onderzoek kent beperkingen. Zo is het gros van de experimentele studies gedaan met ijzer dat aan de maaltijd(en) is toegevoegd. Enige 'voorzichtigheid' met het doortrekken van de uitkomsten naar die voor niet-toegevoegd ijzer is dan ook op zijn plaats; het ijzer wordt immers meestal in een andere samenstelling en

hoeveelheid ingenomen. Bij observationeel onderzoek zijn de studies enorm divers van karakter en zijn er meerdere kanttekeningen te plaatsen, onder meer bij de onderzoeksgroep: Soms is de genetische mutatie van de onderzochte personen onbekend. Andere keren ontbreken gegevens over de termijn na aderlaten. (Het kan zijn dat de personen met een genetische mutatie niet lang voor de meting van het serum-ferritine een aderlating hadden gedaan, waardoor hun serum-ferritine-waarde (lager dan) normaal is.) Verder verschilt de navraag van voedselinname (bijvoorbeeld via een voedselvragenlijst of interview) en missen analyses van voedingsstoffen (gemiddelde van innames bijvoorbeeld) vaak. Bovendien is de omvang van de studiepopulatie vaak te klein om een significant verschil[4] te vinden. Daarnaast meten sommige observationele studies het effect van de voeding via het tot uiting komen van de ziekte in plaats van via de opname of de hoeveelheid gestapeld ijzer; dus door na te vragen wat de personen die nieuw gediagnosticeerd werden met hemochromatose aten en dronken.
Naast het verschil door een ander type onderzoek, kunnen verschillen in effecten van voeding op hemochromatose dus worden gevonden doordat onderzoekers voor andere manieren van effectmeting kozen. Een en ander aan verschillen in studies maakt het niet eenvoudig om de resultaten van alle onderzoeken met elkaar te vergelijken. Evenwel is vergelijking – met de notie van de verschillen in het achterhoofd – mogelijk.

Evidence-based richtlijnen

Om uiteindelijk met voldoende zekerheid te stellen dat inname van een voedingsstof of -middel effect heeft op een ziekte, of vice versa, is nodig dat alle onderzoeken grotendeels in een zelfde richting wijzen: Een mechanisme wordt bevestigd door resultaten van experimentele en observationele studies. Zo wordt voorkomen dat schijnbare verbanden die onderzoekers in observationele studies vinden als maatstaf voor een behandeling worden genomen. (Een voorbeeld is de relatie tussen ijzerstatus en vleesinname; omdat zowel heem-ijzer en een andere stof in vlees verband houden met de ijzerstatus en inname van heem-ijzer en de andere stof uit vlees ook automatisch aan elkaar gelinkt zijn omdat ze beiden in vlees voorkomen, kan bij het niet scheiden van het afzonderlijke effect van deze stoffen een onjuist verband tussen heem-ijzer en de ijzerabsorptie worden gezien.)
Het werken op basis van een daaruit volgende richtlijn wordt ook wel met ‘evidence-based handelen’ aangeduid.

[4] Een wiskundige term om aan te geven dat het gevonden verschil niet op toeval berust. Meestal wordt hiervoor een betrouwbaarheid van 95% aangehouden, aangeduid met ‘$p < 0.05$’.

Bijlage III: Overzicht interventie- en observationele studies voeding bij hemochromatose

Effecten van voeding op de ijzerstatus, gevonden in interventiestudies

Referentie	Studiepopulatie	Methoden	Uitkomstmaat	Resultaten	Conclusie + opmerkingen
[1]	(1) *Niet-HH*: n=52, SF 75.8 (±53.2) (2) *Idiopathische HH*: n=21 a. normale SF (15-250): 97.8 (±46.5) b. verhoogde SF (>250): 1514.9 (±941.7)	Absorptie-studie met 2 mg Fe en $^{59}Fe^{3+}$citraat	Fe-absorptie SF	(1) vs (2) vs (2a) vs (2b): 12.6 (±10.9)% vs 21.9% vs 30.0 (±6.4)% vs 16.9 (±6.8)% o (1) vs (2a): p<0.05 o (1) vs (2b): n.s. → bij SF 20 (1) vs (2): 17.2% vs 27.1% → bij SF 200 (1) vs (2): 2.5% vs 26.0% → (1) = (2) bij SF 1539	Hogere Fe-opname bij idiopatische HH (+9.3%), m.n. bij normale SF (+17.4%) - Wat is bijdrage heem- en niet-heem-Fe? - Mogelijk afwijkend resultaat bij foutieve indeling niet-HH (circa 1/5 SF >100) (geen genbepaling) - Ongelijke verhouding M:V, (1) vs (2): 1.36 vs 14
[2]	(1) *Blanke gehospitaliseerden*: n=18, SF <25 (2) *Idiopathische HH*: n=8, SF <25 (3) *Anemische Indiase V*: n=12, SF <25	Absorptie-studie met {1} 8.1 mg Fe en ^{55}Fe (in volkoren meel - 4.2 mg Fe) en ^{59}Fe (in jus met gehemolyseerde rode bloedcellen - 0.6 mg heem-Fe) {2} 30 mg ascorbinezuur met 3 mg Fe als Fe^{2+}sulfaat, gelabeld met $^{59}Fe^{+}$chloride	{1} Heem- en niet-heem-Fe-absorptie {2} Fe^{2+}ascorbaat-absorptie	(1) vs (2) vs (3) {1} - heem-Fe: 29.8 (±13.3)% vs 37.1 (±4.9)% vs 31.6(±10.4)%, n.s. - niet-heem-Fe: 18.9 (±13.7)% vs 36.4 (±16.1)% vs 5.8 (±6.6)%, p<0.05 o (1) vs (2): p<0.05 o (1) vs (3): p<0.05 {2} 46.8 (±22.4)% vs 74.2 (±13.3)% vs 53.7 (±27.4)%, n.s.	Hogere heem- (+7.3%, n.s.), niet-heem-Fe- (+17.5%) en Fe^{2+}ascorbaat-opname (27.4%) bij idiopathische HH - Mogelijk afwijkend resultaat bij foutieve indeling niet-HH (geen genbepaling) - Ongelijke verhouding M:V (1) vs (2) vs (3) 0.38 vs 5.0 vs 0
[3]	*Idiopathische HH*: n=7, SF 25	Absorptie-studie met niet-heem-Fe {1} Fe^{3+}chloride + 60 mg ascorbinezuur {a} 5 mg ($^{59}Fe^{3+}$chloride):	{1} Fe-absorptie {2} Fe^{2+}ascorbaat-absorptie	{1a} 25 [17-34]% {1b} 20 [15-23]% {2} 72 [55-95]%	Hogere opname bij hogere Fe-toediening bij idiopathische HH, hoge Fe-absorptie van Fe^{2+}ascorbaat-absorptie - Mogelijk afwijkend resultaat bij foutieve indeling niet-HH (geen

		6.2 mg Fe {b} 10 mg ($^{55}Fe^{3+}$chloride): 11.3 mg Fe {2} 30 mg ascorbinezuur + 3 mg Fe^{2+}sulfaat, gelabeld met 2.5 µCi$^{59}Fe^{3+}$chloride			genbepaling) - Ongelijke verhouding M:V 6:1
[4]	(1) *Controles*: n=75 a. normale M: SF 100, n=17 b. normale V: SF 303, n=51 c. Fe-deficiënt: SF 10, n=7 (2) *Idiopathische HH*: n=15 a. behandeld : n=5 b. onbehandeld: n=9 (3) *Hetereozygote HH*: n=22, SF 82	Absorptie-studie met^{55}Fe gelabeld hemoglobine en Fe^{2+}sulfaat in {S} standaardmaaltijd (4.8 mg Fe waarvan 1.4 mg heem-) → (1) (2) (3) {V} verrijkte maaltijd (24.8 mg Fe waarvan 1.4 mg heem-) met 20 mg Fe^{2+}sulfaat + 100 mg vit. C (in sinaasappelsap) → (1) (3)	Fe-absorptie SF	{S} - heem-Fe o (1) < (2) o (2) = (1) indien SF <50 o correlatie (r) met SF (2a+b): 0.029, n.s. - niet-heem-Fe o (1 SF >100) vs (2b): 1.9% vs 4.9%, p<0.05 o (1) < (2), (1) = (3) o (1) 21.5% bij SF 10 (berekend), (2) 41.3% bij SF 13.7 o correlatie (r) met SF (2a+b): 0.73, p<0.05 o afname (2) vanaf hoogste normaalwaarden (1), per toename SF (2) < (1) o geobserveerd:verwacht (3) o.b.v. waarden (1): 1.18, n.s. {V} niet-heem-Fe (1) vs (3) o 0.80 mg = 3.4 (1.9-6.1)% voor n=28, SF 68 vs 2.15 mg = 9.2 (3.5-24)% voor n=16, SF 50 o geobserveerd:verwacht (3) o.b.v. waarden (1): 2.19, p<0.05	Hogere niet-heem-Fe-opname (+≈20%) bij idiopatische HH, m.n. bij lage SF bij onverrijkte maaltijd Hogere niet-heem-Fe-opname (+5.8%) bij heterozygote HH bij verrijkte maaltijd - Mogelijk afwijkend resultaat bij foutieve indeling niet-HH (geen genbepaling) - Ongelijke verhouding M:V (1) vs (2) vs (3): ? vs 6.5 vs 1.2 - Gem. leeftijd (1) vs (2) vs (3) ? [18-65) vs 29 [31-61] vs 50 [18-55] - Onbekend wat gem. SF (2)a en (2)b was; 12.4 en 2388 resp.? - Wat was totale tijdsduur studie? (tijdstip 2^{e} testmaaltijd?) - Gebruikmaking van twee verschillende bepalingsmethoden voor SF - Hoge niet-heem-Fe absorptie (vanwege hoge dosis?)
[5]	*Idiopatische HH*: n=18	Absorptie-studie van maaltijd met 5.9 mg Fe waarvan 3.6 mg niet-heem-Fe, gelabeld met	Fe-absorptie	{1} 22.1% {2} 6.9% Absorptie {1} vs {2} -70%, p<0.05	Grote afname in Fe-absorptie (-15.2%) bij theeconsumptie - Diagnose HH o.b.v. alleen leverbiopsie

		$^{59}Fe^{3+}$citraat {1} zonder + {2} met thee (interval van 2 wkn)			voor 8 personen, 10/18 C282Y/C282Y - M:V 17 (1 x 2):1 (niet-menstruerend) - Relatief hoge heem-Fe hoeveelheid (39%) - Onbekende verschillen opname heem- en niet-heem-Fe
[5]	*Idiopatische HH* (1) controle: n=9, SF 35 (2) interventie: n=9, SF 27	1 jaar lang bij de hoofdmaaltijden (3/dag) (1) geen of ander drinken dan thee (2) thee (1.5 gr Wewesse Ceylon Broken, voor 5 min. getrokken in 250 ml gekookt water)	SF Fe-stapeling, gemeten o.b.v. aantal aderlatingen	(1) vs (2) Toename SF : 4.26 (t+13) (r=0.98, p<0.05) vs 2.78 (t+14) (r=0.95, p<0.05) waarin t = aantal weken Fe-stapeling: 1436 <178> mg vs 1085 <106> mg, n.s.	Minder grote toename in SF gecombineerd met minder Fe-stapeling bij theeconsumptie tijdens hoofdmaaltijden - Diagnose HH o.b.v. alleen leverbiopsie voor 8 personen, 10/18 C282Y/C282Y - M:V (1) vs (2): 9:0 vs 9:1 (niet-menstruerend) - Niet-gerandomiseerde toewijzing groep ter voorkoming van compliance-afname vanwege lange observatieperiode (geen baseline verschillen) → confounding…?! - Mogelijk vertroebelend effect door consumptie ander polyfenol-rijke dranken door (1)?
[6]	(1) *wt/wt*: n=12, SF 52 (2) *C282Y/wt*: n=11, SF 37	Absorptie-studie met ^{55}Fe-hemoglobine en $^{59}Fe^{3+}$chloride in {S} standaardmaaltijd (5.1 mg Fe waarvan 1.2 mg heem-) {V} verrijkte maaltijd = {S} + 20 mg Fe^{2+}sulfaat (→ 25.1 mg Fe waarvan 1.2 mg heem-) + 100 mg vit. C (in sinaasappelsap)	Fe-absorptie bij normalisatie naar SF 40	(1) vs (2) {S} - heem-Fe: 29% vs 36%, n.s. - niet-heem-Fe: 7.5% vs 10.9%, n.s. {V} - heem-Fe: 33% vs 33%, n.s. - niet-heem-Fe: 7.5% vs 7.7%, n.s. correlatie (R^2) met SF - heem-Fe: 0.12, n.s. vs 0.32, p<0.05	Hogere heem- en niet-heem-Fe-opname voor C282Y/wt bij onverrijkte maaltijd (+7%, n.s. en 3.4%, n.s.), bij afstelling SF op 40 Geen verschil in heem- en niet-heem-Fe-opname tussen C282Y/wt en wt/wt bij verrijkte maaltijd - M:V (1) vs (2): 3 M + 9 V vs 3 M + 3 V - Fe-verrijkt meel (onbekende vorm) verwerkt in brood bij standaard

				- niet-heem-Fe: 0.32, p<0.05 vs 0.85, p<0.05	maaltijd
[7]	(1) *wt/wt*: n=15 M, SF 62 (2) *C282Y/wt*: n=15 M, SF 70 (3) *C282Y/H63D*: n=5 M, SF 89	Absorptie-studie met {1} 2 dgn hoog biobeschikbaar (max. hvh. enhancers en min. hvh. inhibitors) verrijkt dieet met 9 mg (3 x 3 mg) $^{57}Fe^{2+}$sulfaat {2} 3 dgn dieet met Fe-verrijkte graanproducten met 15 mg $^{54}Fe^{2+}$sulfaat	Fe^{57}- en Fe^{54}-absorptie SF	(1) vs (2) vs (3) {1} - niet-heem-Fe: 1.0 (±1.0) vs 1.2 (±0.5) vs 1.3 (±1.5), n.s. - Fe van verrijkt graan: 6.8 (±6.8) vs 7.6 (±3.2) vs 8.3 (±10.0), n.s. correlatie (r) met SF (1) vs (2): 0.53, p<0.05 vs 0.44, p<0.05 {2} - niet-heem-Fe: 0.8 (±0.3) vs 0.9 (±0.2) vs 0.8 (±0.4) - Fe van verrijkt graan: 4.9 (±2.0) vs 5.3 (±6.8) vs 5.1 (±2.4) correlatie (r) met SF (1) vs (2):0.6, p<0.05 vs 0.24, n.s. {1} vs {2} effect genotype: +0.198, n.s. vs -0.245, n.s.	Nagenoeg gelijke opname tussen wt/wt, C282Y/wt en C282Y/H63D voor niet-heem-Fe en toegevoegd Fe bij hoog biobeschikbaar Fe-verrijkte maaltijden en Fe-verrijkte graanproducten (snack, maaltijd) - Uitsluitsel HH o.b.v. familie-historie en niet-verhoogde labwaarden (screening bij verhoogde labwaarden) - Max. enhancers, min. inhibitors =? - 1/15 wt/wt + 1/4 C282Y/H63D geëxcludeerd van ANOVA-analyse van hoog-Fe-biobeschikbaar dieet - Power analyse: 332 personen/ groep benodigd om een verschil van 0.1 mg/dag tussen groepen aan te tonen - Geen uitsplitsing effect per genotype

Effecten van voedingsstoffen en – middelen op de ijzerstatus, gevonden in observationele studies

Refe-rentie	Studiepopulatie	Methoden	Uitkomstmaat	Resultaten	Conclusie + Opmerkingen
[8]	*Idiopatische HH*: n=16 (M), SF 16 {1} en 14 {2}	Vergelijkende cross-over-studie met 2 x 7-daagse voedselinnamerapportage met en zonder (periode 1 {1} en 2 {2} resp.) gebruik van Fe-verrijkt meel (6,5 mg carbonyl-Fe/100 gr)	Geabsorbeerd Fe (mg) o.b.v. ‘ verwijderd’ Hb bij aderlatingen Interval (aantal dagen) tussen	{1} vs {2} - geabsorbeerd Fe: 4.27(±1.2) vs 3.63(±1.1) - interval voor aderlaten: 59(±15) vs 69(±17) - SF: 21.2(±12) vs 14.2(±4), p<0.05	Grotere hoeveelheid verwijderd Fe, kleinere interval voor aderlaten en hogere SF in Fe-verrijkt periode - Diagnose HH bevestigd door leverbiopsie / hoge SF + TS + met MRI zichtbaar zijnde verhoogde lever-Fe-voorraden - “Meestal milde expressie van Fe-stapeling”

			aderlaten SF begin+einde {1} + {2}	Verschil Fe-absorptie {1} en {2}: 0.65 mg/dag (0.32-0.97), p<0.05	
[9]	(1) wt/wt M: n=1295, SF 177 V: n=1268, SF 65 (2) C282Y/wt M: n=187, SF 162 V: n=179, SF 64	Cross-sectionele vergelijking van dagelijkse vleesconsumptie op ijzerstatus bij C282Y/wt	SF bij dagelijkse vleesconsumptie	(1) vs (2) - M: 190 vs 221, n.s. - V: 75 vs 70, n.s.	Geen effect dagelijkse vleesconsumptie op SF voor C282Y/wt - Resultaat is vanwege onbekende manier van gegevensverzameling voedingsinname en beperkte analyse 'adjustment' (bijv. geen polyfenolen) niet geheel overtuigend - Effect voor andere mutaties niet uit te sluiten omdat ze niet zijn beschreven, geen info m.b.t. exclusiecriteria (reeds gediagnosticeerden en behandelden) beschikbaar is, diagnose wt/wt alleen betrekking heeft op C282Y-mutatie
[10]	378 C282Y/C282Y (1) niet-overmatig (<60 g/dag): n=345 (2) overmatig (≥60 g/dag): n=33	Cross-sectionele vergelijking van effect alcoholinname op ijzerstatus bij C282Y/C282Y	SF SFe TS	(1) vs (2) - SF: 968.7 (±1129.3) vs 1745.2 (±1792.2), p<0.05 - SFe: 36.0 (±7.4) vs 39.9 (±6.3), p<0.05 - TS: 80.1 (±13.7) vs 87.1 (±9.3), p<0.05	C282Y/C282Y leidt tot hogere SF, SFe en TS bij hogere alcoholinname (≥60 g/dag) - Effect mogelijk vertekend door werving van deelnemers via een bloedcentrum met o.a. als criterium correct gedocumenteerde items alcoholinname' op een vragenlijst, die afgenomen werd door een geneeskundig specialist bij het eerste bezoek aan het bloedcentrum (onderrapportage) en niet corrigeren voor bepaalde factoren en met name geldend voor mannen die meer vertegenwoordigd waren in de groep overmatige drinkers - Grote SD SF
[11] en [12]	V (1) wt/wt C282Y : n≈5800 (2) wt/wt H63D: n≈4850 (3) C282Y/…: n≈900 (4) H63D/…: n≈1750 (5) C282Y/C282Y:	Multivariate lineaire regressie-analyse voor associaties van voedingsstoffen en -middelen en verschillende *HFE*-genmutaties met de Fe-status	SF	Associatie heem-Fe-inname en SF: - (5) >> (6) > (3) n.s. + (4) n.s. + (1) n.s. + (2) n.s. - (5) vs andere groepen: 2.0 (95% CI 1.2, 3.2), p<0.05 - (5)a < (5)b (5) vs andere groepen	Associatie heem-Fe-inname en SF bij vrouwen is meest duidelijk bij C282Y/C282Y, minder duidelijk bij C282Y en H63D, niet zichtbaar bij C282Y/wt, H63D/wt en wt/wt Conclusie niet betrouwbar vanwege - verschil in tijdstippen bloedafname (1999-2002) en voedingsinname gegevensverzameling (1995-1998) - mogelijkheid dat *HFE*-gemuteerden al gediagnosticeerd en behandeld waren

	n≈30 a. Pre- + perimenoposaal: n=8 b. Postmenoposaal: n=21 (6) C282Y/H63D: n≈170 (7) H63D/H63D: n≈170				(geweest) - geen SF voor afzonderlijke groepen (gem. alle groepen 45.9; > 200 voor n=78, waarvan n=13 C282Y/C282Y, gem. C282Y/C282Y: 72.7) → onbekende behandelstatus *HFE*-gemuteerden - hoge totale Fe-inname (17.9 mg/dag) en lage heem-Fe-inname (0.17 / 0.60)
[13]	1611 V, ingedeeld op basis van verwacht effect op Fe-voorraden (1) normaal (wt/wt): n=1035, SF 72 (2) klein (C282Y/wt, H63D/wt, H63D/H63D) n=550, SF 83 (3) groot (C282Y/C282Y : C282Y/H63D) n=26, SF 288	Cross-sectionele vergelijking heem-Fe-inname en risico van ijzerstapeling	SF	SF bij lage heem-Fe-inname (0.00-1.42 mg/dag) - (1) < (2) p<0.05 - (1) < (3) p<0.05 Interactie genotype x heem-Fe-inname op SF: - (2) n.s. - (3) n.s.	Effect heem-Fe-inname op SF bij vrouwen met C282Y/C282Y en C282Y/H63D > C282Y/wt en H63D/wt > wt/wt - Wat is de mate van effect? (Cijfermatige gegevens van de interactie genotype en heem-Fe-inname ontbreken en Fe-inname is opgedeeld in drie (o.b.v. tertiles gescheiden) groepen) - Wat is interactie *HFE*-genmutatie op SF van voedingsstoffen en –middelen anders dan heem-Fe? - Subgroepanalyse mogelijk met zeer kleine n waardoor significantie ontbreekt; consistent hogere SF zichtbaar bij hogere heem-Fe-inname voor groepen met klein en groot verwacht effect op Fe-voorraden
[14]	Eerstegraads familieleden van C282Y/C282Y met diverse geno- en fenotypen Klinische ontdekt: - ouders, n=26 - broers/zussen, n=95 Ontdekt via screening - ouders, n=69 - broers/zussen,	Inschatting relatieve bijdrage *HFE*-gen, niet-HFE-genetische en exogene (o.a. voedings)factoren aan het Fe-stapeling fenotype	Fe-stapeling ja/nee; ja, indien: TS >50% + SF M >300, V premenoposaal >200	OR wel:geen Fe-stapeling bij - vers fruit consumptie, ≤7 vs > 7 porties/week: 3.28 (1.05-11.42), p<0.05) - alcoholconsumptie - >5 vs ≤5 eenheden/week: 2.30 (1.01-5.31), p<0.05)	Hoger risico op Fe-stapeling bij lagere vers fruit consumptie en hogere alcoholconsumptie Uitkomst (ook van niet-getoonde niet-significante verschillen) niet geheel betrouwbaar vanwege - beperkte informatie over voedselnavraagmethode (verzameling via een interview, met navraag voor en na diagnose) - wel/geen gelijktijdige bloedafname - geen correctie voor diverse variabelen (bijv. BMI, roken, gebruik supplementen, calciuminname) - onbrekende informatie m.b.t. relatie met SF

	n=96				
[15]	C282Y/C282Y (1) normale SF (M <300, V < 200): n=23 (2) verhoogde SF (M >300, V>200): n=23	Effect alcoholinname en vleesconsumptie op Fe-stapeling (baselinemeting van compliance-studie)	SF	Alcoholinname (g/dag) x/n (1) vs x/n (2) <20: 7/7 M + 17/17 V vs 3/6 V + 0/0 M >20: 0/0 M + 0/0 V vs 7/16 M + 3/6 V Vleesconsumptie >4 dgn/week x/n (1) vs x/n (2): 2/7 M + 1/6 V vs 8/16 M + 3/6 V	Hogere alcohol- en vleesinname bij mannen met C282Y/C282Y-mutatie met hoge SF - Gem. SF voor beide groepen ontbreekt → onbekende behandelstatus *HFE*-gemuteerden - Te kleine groepen voor statistisch significant effect. - Bestaat een dose-response effect? (tweedeling van inname/consumptie)
[16]	(1) wt/wt: n=1303 (2) C282Y/C282Y + C282Y/H63D: n=57 (3) C282Y/wt / H63D/wt: n=873	Multivariate lineaire regressie-analyse voor associatie voedingsmiddeleninname op de Fe-status bij af- of aanwezigheid van *HFE*-genmutaties	SF	Interactie SF voor (2) + (3) met - alcoholconsumptie p<0.05 - consumptie van fruit en groenten, dierproducten, thee en koffie n.s.	Alcoholconsumptie beïnvloedt SF bij *HFE*-mutatie - Gegevens niet geheel betrouwbaar vanwege onbekende SF van groepen, beperkte 'adjustment' (bijv. geen vit.- en mineralensupplementgebruik, polyfenolen), onbekende behandelstatus van *HFE*-gemuteerden en veelheid aan interacties die getest werden - Geen dose-response effect vanwege analyse van effect van inname van voedingsmiddelen op basis van gebruik in aantallen of keren consumptie per week (voor alcohol ook grote marge: 140-420 g/week) - Wat is het effect voor H63D/H63D gemuteerden?
[17]	(1) wt/wt a. M: n=216, SF 105.6 b. V: n=224, SF 33.1 (2) S65C/wt a. M: n=11, SF 76.9 b. V: n=5, SF 28.1 (3) C282Y/wt a. M: n=15, SF 99.8	Cross-sectionele vergelijking effect inname diverse voedingsstoffen, inclusief via supplementen, op risico van ijzerstapeling	TS SF	(2)a + (3)a + (4)a + (5)a + (6)a: Negatieve correlatie TS en SF voor *HFE*-gemuteerden met calcium- en vezelinname, ongeacht inclusie/exclusie Fe-supplementgebruikers (2)b + (3)b + (4)b + (5)b + (6)b: Geen effect bekend	Lagere TS en SF bij hogere calcium- en vezelinname voor *HFE*-gemuteerden - Gegevens niet geheel betrouwbaar vanwege beperkte 'adjustment' (bijv. geen polyfenolen, dierweefsel meegenomen in analyse), onbekende mate van navraag gebruik vit.- en mineralentabletten), ongelijke verhouding en ongelijke SF voor M+V, m.n. voor (4) (5) (6), onbekende behandelstatus *HFE*-gemuteerden en hoge (volgens auteurs 'moderate') heem-Fe-inname (3.6 mg/dag) - Wat zijn de gegevens van (buiten statistische significantie) van de associatie SF en (heem-)Fe-inname en afzonderlijke analyses voor HFE-gemuteerden?

b.V: n=20, SF 48.6 (4) H63D/wt a.M: n=123, SF 109.9 b.V: n=139, SF 37.2 (5) H63D/H63D a.M: 13, SF 101.6 b.V: 26, SF 37.7 (6) H63D/S65C a.M: 2, SF 187.8 b.V: 3, SF 54.6 (7) C282Y/H63D a.M: 11, SF 106.9 b.V: 5, SF 47.2	- Wat is het effect voor C282Y/C282Y gemuteerden?

Toelichting

AFKORTINGEN

bijv. = bijvoorbeeld
dgn = dagen
Fe = ijzer
gem. = gemiddeld(e)
gr = gram
Hb = hemoglobine
HH = hemochromatose → klinische penetrantie of homozygote of heterozygote mutatie *HFE*-gen
hvh = hoeveelheid
M=man
max. = maximaal
m.b.t. = met betrekking tot
mg = milligram
min. = minimaal
ml = milliliter
m.n. = met name
MRI = magnetic resonance imaging (medische beeldvorming)
n= totaal aantal personen
niet-HH = niet-hemochromatose → onbekende genmutatie
n.s. = niet significant (bevinding berust waarschijnlijk op toeval)
o.a. = onder andere
o.b.v. = op basis van
OR = odds ratio (verhouding kans van het wel versus kans van het niet voorkomen)
r = correlatiecoëfficiënt (maat voor samenhang tussen twee factoren)
resp. = respectievelijk
SF = serum-ferritine-waarde
SFe = serum-ijzer-waarde
TS = transferrine-verzadigings-waarde
V=vrouw
vit. = vitamine
vs = versus
wkn = weken

EENHEDEN

M:V: n mannen : n vrouwen
SF: µg/l
SFe: µmol/l
TS: %

RESULTATEN

Getallen bij resultaten zijn (groeps/gemetrische)gemiddelden of medianen
Indien niets aangegeven is over de mate van statistische significantie, is hierover niets bekend
± = SD
(..-..) = range ±1 SD
[-] = range
= = gelijk aan
<…> = Standard Error of the Mean
(CI ..,..) = 95% grenzen betrouwbaarheidsinterval
$p<0.05$ → statistisch significante bevinding; met grote waarschijnlijkheid berust dit niet op toeval
x/n = aantal gevallen / totaal aantal personen in groep

Referenties

1. Walters, G.O., et al., Iron absorption in normal subjects and patients with idiopathic haemochromatosis: relationship with serum ferritin concentration. Gut, 1975. 16(3): p. 188-92.
2. Bezwoda, W.R., et al., Patterns of food iron absorption in iron-deficient white and indian subjects and in venesected haemochromatotic patients. Br J Haematol, 1976. 33(3): p. 425-36.
3. Bezwoda, W.R., et al., Effect of diet on the rate of iron accumulation in idiopathic haemochromatosis. S Afr Med J, 1981. 59(7): p. 219-22.

4. Lynch, S., B. Skikne, and J. Cook, Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. Blood, 1989. 74(6): p. 2187.
5. Kaltwasser, J.P., et al., Clinical trial on the effect of regular tea drinking on iron accumulation in genetic haemochromatosis. Gut, 1998. 43(5): p. 699-704.
6. Hunt, J.R. and H. Zeng, Iron absorption by heterozygous carriers of the HFE C282Y mutation associated with hemochromatosis. Am J Clin Nutr, 2004. 80(4): p. 924-31.
7. Roe, M.A., et al., Iron absorption in male C282Y heterozygotes. Am J Clin Nutr, 2005. 81(4): p. 814-21.
8. Olsson, K.S., et al., The effect of withdrawal of food iron fortification in Sweden as studied with phlebotomy in subjects with genetic hemochromatosis. Eur J Clin Nutr, 1997. 51(11): p. 782-6.
9. Rossi, E., et al., Effect of hemochromatosis genotype and lifestyle factors on iron and red cell indices in a community population. Clin Chem, 2001. 47(2): p. 202-8.
10. Scotet, V., et al., Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. Am J Epidemiol, 2003. 158(2): p. 129-34.
11. Cade, J.E., et al., Diet and genetic factors associated with iron status in middle-aged women. Am J Clin Nutr, 2005. 82(4): p. 813-20.
12. Greenwood, D.C., et al., HFE genotype modifies the influence of heme iron intake on iron status. Epidemiology, 2005. 16(6): p. 802-5.
13. van der, A.D., et al., HFE genotypes and dietary heme iron: no evidence of strong gene-nutrient interaction on serum ferritin concentrations in middle-aged women. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006. 16(1): p. 60-8.
14. McCune, C.A., et al., Iron loading and morbidity among relatives of HFE C282Y homozygotes identified either by population genetic testing or presenting as patients. Gut, 2006. 55(4): p. 554-62.
15. Allen, K.J., et al., Asymptomatic individuals at genetic risk of haemochromatosis take appropriate steps to prevent disease related to iron overload. Liver Int, 2008. 28(3): p. 363-9.
16. Milward, E.A., et al., Noncitrus fruits as novel dietary environmental modifiers of iron stores in people with or without HFE gene mutations. Mayo Clin Proc, 2008. 83(5): p. 543-9.
17. Aranda, N., et al., Effects of C282Y, H63D, and S65C HFE gene mutations, diet, and life-style factors on iron status in a general Mediterranean population from Tarragona, Spain. Ann Hematol, 2010. 89(8): p. 767-73.

Bijlage IV: Voeding(smiddelen) met toegevoegd ijzer

4.1 Inleiding

De afgelopen jaren is het aantal met ijzer-verrijkte voedingsmiddelen toegenomen. Hoewel deze toename – evenals voor andere micronutriënten – inspeelt op een trend, is het niet mogelijk zomaar aan allerlei producten ongelimiteerd ijzer toe te voegen. Voor de verrijking van producten met micronutriënten zijn namelijk regels opgesteld. Naast de 'beperking' die dit geeft, legt de vraag van de effectiviteit van ijzer-verrijking 'beperkingen' op. In deze bijlage volgen achtereenvolgens feitelijke informatie en toepassing gericht op de voedingsmiddelen en een beschouwing van de noodzaak van ijzer-verrijking, ook in Nederland.

4.2 Feitelijke informatie ijzer-verrijking

IJzer kan met uiteenlopende redenen, aan meerdere voedingsmiddelen, in verschillende vormen en in een wisselende hoeveelheid worden toegevoegd. Waar ook voor gekozen wordt, de keuze moet passen binnen de kaders die gesteld zijn door de overheid, vastgelegd in de Warenwet. In het 'Warenwetbesluit Toevoeging micro-voedingsstoffen aan levensmiddelen' [2] zijn een aantal regels opgesteld.

4.2.1 Reden

Hoewel gezondheidskundige (en commerciële) redenen hiervoor het meest voor de handliggend zijn, zijn ook producten verkrijgbaar waaraan ijzer is toegevoegd om organoleptische[5] redenen. Toevoeging van ijzer om organoleptische reden is 'Warenwettelijk' alleen toegestaan bij zwarte olijven en enkele overige specifieke producten [3]. Het meest bekend is toevoeging aan olijven ter behoud van de zwarte kleur.

4.2.2 Producttoepassing

Bij de keuze voor het te verrijken product moet met een aantal aspecten rekening gehouden worden. Dit geldt in het bijzonder voor de producten waar om gezondheidskundige redenen ijzer aan toegevoegd wordt. Een van de punten is het bepalen van de 'insteek' van de verrijking: Is het de bedoeling de ijzerinname van de gehele bevolking of een specifiek deel van de populatie of van enkele individuen te verhogen? Om tekorten op populatieniveau aan te pakken kan namelijk gekozen worden voor toevoeging van ijzer aan een specifiek product (bijvoorbeeld brood)[6], terwijl bij de gerichtheid op een bepaalde doelgroep of een aantal individuen beter gekozen kan worden voor het verrijken van specifieke voedingsmiddelen of het ontwikkelen van specifieke

[5] Organoleptisch: iedere eigenschap van een product die kan worden waargenomen met de zintuigen.
[6] Dit wordt omschreven als 'nationale verrijking' omdat wettelijk bepaald wordt aan welk product welke dosis toegevoegd mag/moet worden om de inname op populatieniveau te vergroten.

voedingsmiddelenpreparaten [4]. Naast dit aspect valt te denken aan de mate van consumptie en de 'logica' (het is bijvoorbeeld minder voor de handliggend ijzer toe te voegen aan cola dan aan een tussendoorreep).

4.2.3 Vorm

De ijzerverbindingen die kunnen worden gebruikt voor de verrijking van voedingsmiddelen zijn globaal op te splitsen in drie groepen: elementaire ijzerpoeders, ijzerzouten en ijzerchelaten. De verschillende vormen hebben verschillende eigenschappen en vandaar vaak een 'eigen' toepassing en uiteenlopende effectiviteit.

Elementaire ijzerpoeders

Elementaire ijzerpoeders kennen een grote variatie aan biobeschikbaarheid. De verschillen worden veroorzaakt door de soorten poeders: gereduceerd ijzer, elektrolytisch ijzer en carbonyl ijzer [4]. Daarnaast is de grootte van de toegevoegde stof van belang [4]; in het algemeen geldt: 'hoe kleiner het deeltje, hoe beter de opname'. Een voordeel is dat de poeder bij langdurige opslag (langer dan drie maanden [4]) geen organische verandering geeft, zoals geur-, kleur- en smaakveranderingen [5]. Ze worden daarom veel gebruikt voor de verrijking van tarwemeel [5].

Het met waterstof gereduceerd ijzer is de slechts opneembare vorm van de elementaire ijzerpoeders. In onderzoeken bij verrijking van tarwe- of maïsmeel bleek het geen invloed te hebben op de ijzerstatus of de hemoglobinewaarden [5]. Vandaar dat het niet aanbevolen wordt om toe te passen voor verrijking van graanproducten [5]. Ook carbonyl ijzer wordt niet aanbevolen voor verrijking van meelproducten. Hiervan zou de absorptie ook onacceptabel laag zijn [5]. Hoewel elektrolytisch ijzer als 'tweede keus' wordt geadviseerd als vorm ter verrijking van voedingsmiddelen met ijzer, wordt het niet aanbevolen voor de verrijking van meelsoorten die veel fytaat bevatten [5].

IJzerzouten

De ijzerzouten zijn weer op te delen in twee groepen: meer en minder oplosbare ijzervormen. Goed oplosbare ijzervormen zijn ijzer($^{2+}$)sulfaat, ijzer($^{2+}$)gluconaat, ijzer($^{2+}$)fumaraat en ijzer($^{3+}$)ammoniumcitraat [4]. Van deze goed oplosbare ijzerzouten wordt ijzer($^{2+}$)sulfaat het meest toegepast bij de verrijking van diverse producten [4]. Het komt in de ferrous-vorm ($^{2+}$) voor en is vandaar goed opneembaar. Om deze reden wordt ijzer($^{2+}$)sulfaat ook als referentiemateriaal gebruikt ter bepaling van de opneembaarheid van andere ijzervormen die gebruikt kunnen worden bij de verrijking van voedingsmiddelen [4].

Tot de ijzerzouten die minder goed opneembaar zijn behoren de ijzerdeeltjes die verbonden zijn aan fosfaten [4]. De fosfaatgroepen die aanwezig zijn in fytaat gaan een verbinding aan met het ijzerdeeltje en vormen zo een slecht opneembaar complex [6]. Allerlei bewerkingen aan voedsel - zoals malen, weken, verwarmen en fermenteren – hebben invloed op de biobeschikbaarheid van de ijzerzouten [6]. Dit wordt veroorzaakt door (in)activatie van het enzym fytase, dat de fytaten afbreekt en zodoende voorkomt dat de fytaten een onoplosbaar complex met het ijzer vormen [6].

Tabel 1 Overzicht eigenschappen van ijzervormen die worden toegevoegd aan voedingsmiddelen [4] [5] [6] [11] [16] [17] [18] [19]

IJzervorm	Voordelen	Nadelen	Effectiviteit	Toepassing
Carbonyl*-ijzer	Goede natuur- en scheikundige eigenschappen → goede absorptie en gebruik voor hemoglobine-aanmaak	Lage biobeschikbaarheid (10-15%) Vereist omzetting naar een oplosbaar ijzerion door het maagzuur	< ijzerzouten < ijzer($^{2+}$)sulfaat (20%)	Meel
Elektrolytisch ijzer	Relatief goedkoop Weinig – geen sensorische veranderingen	Lage biobeschikbaarheid bij hoog fytaatgehalte Geen effect op hemoglobineconcentraties Absorptie sterk afhankelijk van deeltjesgrootte	< ijzer($^{2+}$)sulfaat (77%)	Graanproducten
IJzer($^{3+}$)ammoniumcitraat				
IJzer bisglycinaat	Organoleptisch stabiel	Niet geschikt voor verhitting >153°C → niet geschikt voor koek en biscuit Biobeschikbaarheid mogelijk beïnvloed door gastro-intestinale en scheikundige omstandigheden		Brood
IJzer($^{2+}$)fumaraat	Stabiel Oxidatie kan grotendeels worden voorkomen door inkapseling door vet, wat de biobeschikbaarheid niet beïnvloedt	Kleurverandering Lage biobeschikbaarheid bij hoog fytaatgehalte	≈ ijzer($^{2+}$)sulfaat	Maïsmeel
IJzer($^{2+}$)gluconaat				
IJzer($^{3+}$)orthofosfaat	Stabiel	Lage biobeschikbaarheid		
IJzer($^{3+}$)pyrofosfaat	Vergroot de ijzerabsorptie Organoleptisch stabiel	Relatief duur Instabiel Geen verandering van biobeschikbaarheid (vanwege slechte oplosbaarheid) door toevoeging van EDTA Niet getest in tarwe- of maïsmeel	< ijzer($^{2+}$)sulfaat	

IJzer($^{2+}$)succinaat	Stabiel		≈ ijzer($^{2+}$)sulfaat	
IJzer($^{2+}$)sulfaat	Wateroplosbaar Hoge biobeschikbaarheid Oxidatie kan grotendeels worden voorkomen door inkapseling door vet, wat de biobeschikbaarheid niet beïnvloedt Vergroting van de stabiliteit en biobeschikbaarheid (vanwege goede oplosbaarheid) door toevoeging van EDTA	Onwenselijke kleur- en smaakveranderingen en lagere biobeschikbaarheid door oxidatie → opslag <3 maanden en bij hoge temperatuur en vochtigheidsgraad Biobeschikbaarheid mede bepaalt door dezelfde enhancers en inhibitors als van nature aanwezig ijzer	Afhankelijk van andere voedingsmiddelen die tegelijkertijd geconsumeerd worden	Meelproducten → brood Graanproducten
NaFeEDTA	Stimuleert ook de ijzerabsorptie van het overige niet-heem-ijzer dat tegelijkertijd geconsumeerd wordt bij aanwezigheid van fytaat Weinig tot geen beïnvloeding door voedingssamenstelling Weerstaat het remmende effecten van fytaten grotendeels doordat het ijzer gebonden blijft tot opname in darmcellen			
Natriumijzerpyrofosfaat				
Waterstof gereduceerd ijzer	Relatief goedkoop Weinig organoleptische veranderingen Minder toxisch (door geleidelijkere opname, gerelateerd aan maagzuur-productie)	Lage biobeschikbaarheid (door late oplosbaarheid in verdund zuur onder gestandaardiseerde omstandigheden?) Geen effect op hemoglobineconcentraties	< elektrolytisch ijzer < ijzer($^{2+}$)sulfaat (49%)	Ontbijtproducten Graanproducten Tarwemeel

* refereert naar het productieproces: verhitting leidt het tot een hernieuwde positie van ongelade elementaire ijzerdeeltjes

IJzerchelaten

De ijzerchelaten, zoals natrium-ijzer-ethyleendiaminetetraazijnzuur (NaFeEDTA), zijn de meest uitzonderlijke groep verrijkers. Ze hebben zo goed als alle gewenste eigenschappen van een middel om te gebruiken voor ijzer-verrijking [4]. Het heeft onder meer een heel goede beschikbaarheid (twee tot drie keer hoger dan ijzersulfaat [4] [6]) en verhoogt ook de opneembaarheid van niet-heem-ijzer in de maaltijd door het binden van fytaten [6]. Om die reden zal de variatie in de biobeschikbaarheid van de maaltijden naar verwachting minder groot zijn in vergelijking tot andere ijzervormen [5]. NaFeEDTA wordt vandaar ook beschouwd als meest optimale vorm voor de verrijking van meel [6].

Na het NaFeEDTA hebben de ijzerzouten de hoogst bekend staande biobeschikbaarheid. IJzersulfaat en ijzerfumaraat hadden in isotopen-studies eenzelfde opneembaarheid. De goede opneembaarheid is van ijzerfumaraat echter in effect-studies nog niet aangetoond. Vandaar wordt ijzerfumaraat – hoewel het naar verwachting minder sensorische problemen geeft dan ijzersulfaat – nog niet aanbevolen als verrijker van meel [5].

4.2.4 Dosis

De Warenwet staat toe dat ijzer in die hoeveelheid wordt toegevoegd dat "het totaal aanwezige gehalte in een redelijk geachte dagconsumptie van die waar ten minste 15% en ten hoogste 100% van de (…) aanbevolen dagelijkse hoeveelheid bedraagt" [2]. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (uitleg over dit begrip staat in Verklaring) die hiervoor wordt aangehouden is 14 mg [2]. In de literatuur wordt als redelijke hoeveelheid 20-40% van de dagelijkse behoefte (zie Verklaring en **Error! Reference source not found.**) toevoeging per voedingsmiddel vermeld [6].

Wettelijk is bepaald dat bij toevoeging de hoeveelheid per portie van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid op de verpakking moet staan vermeld. De aanbevolen hoeveelheden verschillen per persoon (**Error! Reference source not found.** [1]), maar voor de verpakking wordt 14 mg als uitgangspunt genomen [7].

Tabel 2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheden van de ijzerinname [1]

	Leeftijd (jaren)										Zwanger (aantal maanden)			Borst-voe-dend
Geslacht	**0 – ½**	**½ - 7**	**7-10**	**10-13**	**13-16**	**16-19**	**19-22**	**22-50**	**50-65**	**65+**	**1-3**	**3-6**	**6-9**	
Man	5	7	8	10	15	15	11	9	9	9	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Vrouw	5	7	8	11	12	14	16	15	8	8	11	15	19	20

Verklaring 1 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid

Aanbevolen hoeveelheden zijn zoals de naam doet vermoeden aanbevelingen van hoeveelheden, in dit geval voedingsstoffen en –middelen voor dagelijkse inname. Ze zijn opgesteld om te garanderen dat de gezondheid van een individu en daarmee de algemene bevolking wordt gehandhaafd. In Nederland is de Gezondheidsraad het orgaan dat op basis van wetenschappelijke informatie over voedingsstoffen en gezondheid de richtlijnen voor de voedingsstoffen opstelt. Het Voedingscentrum, een onafhankelijke organisatie die gefinancierd wordt door twee betrokken ministeries, vertaalt de richtlijnen naar voedingsmiddelen. Het Voedingscentrum let hierbij op wat voor de gemiddelde Nederlander gebruikelijk is om te consumeren en op de Nederlandse markt is te verkrijgen, om zo zoveel mogelijk aan te sluiten bij wat gangbaar en verkrijgbaar is. Een dagelijkse aanbevolen inname zou zo dekkend moeten zijn voor de algemene gezondheid. Een of meerdere dagen niet voldoen aan de aanbevelingen leidt niet automatisch tot ziekte. Dit is mede omdat de richtlijnen die de Gezondheidsraad heeft opgesteld een ruime marge kennen voor de meeste Nederlanders. De basis hiervoor is dan ook de gemiddelde behoefte van een groep personen waarvoor de richtlijn is opgesteld. Omdat de behoefte van mannen bijvoorbeeld anders is dan die van vrouwen zijn voor deze groepen mensen verschillende richtlijnen opgesteld. Per persoon verschilt de behoefte ook, bijvoorbeeld door een verschil in opname van een voedingsstof. Om de gezondheid van het gros van de Nederlanders te ondersteunen met de richtlijnen, is een ruime marge aangehouden en wel dat maximaal 2.5% van de Nederlandse bevolking een tekort zou ontwikkelen bij inname op de lange termijn. Dit houdt in dat voor 97.5% van de Nederlanders de inname (meer dan) voldoende is indien de aanbevolen hoeveelheden voedingsmiddelen per dag geconsumeerd worden. De richtlijnen zijn dus opgesteld voor een groep. Menig individu krijgt vandaar twee maal zoveel binnen van zijn/haar behoefte. Dit kan echter geen kwaad, zolang er geen ongezonde hoeveelheden van een voedingsmiddel worden gegeten.

4.3 Toepassing ijzer-verrijking

4.3.1 Product

IJzer wordt vooral aan graanproducten toegevoegd. Brood is vergeleken bij veel andere producten het meest geschikte middel om te gebruiken bij gewenste hogere inname van ijzer op populatieniveau. Naast de mate van consumptie is dit omdat het risico op organoleptische veranderingen in de loop van de tijd laag is, omdat het weinig vet bevat en een korte houdbaarheid heeft en het ijzer daarom relatief weinig kans heeft te oxideren [6].

4.3.2 Vorm

Meest ideaal is verrijking van producten met een ijzervorm die op eenzelfde wijze opgenomen in 'verwerkt' wordt in het lichaam als het ijzer dat zich van nature in de voeding bevindt. Dit is echter onmogelijk, dus moet voor de beste 'fit' gekozen worden. Naast dit fysiologische punt zijn fysische aspecten van de stof – hoe het zich gedraagt in het product waar het aan wordt toegevoegd – van belang om in overweging te nemen. Diverse aspecten kunnen namelijk een 'nadelige' invloed hebben op de effectiviteit van de toevoeging. Hierbij kan gedacht worden aan de mate van absorptie, stabiliteit (oxidatie), oplosbaarheid en de mate waarin water wordt aangetrokken (hygroscopie). Naast de aspecten die direct verband hebben met het voedingsmiddel zijn ook de invloed op de smaak, geur en / of kleur belangrijk om in de keuze voor een bepaalde stof mee te nemen [6]. Dat de afstemming van dit laatste nauw luistert, blijkt uit de acceptatie van consumenten voor het product waaraan ijzer toegevoegd was. Smaak en ontkleuring van het product zijn vaak een oorzaak geweest voor het niet slagen van ijzer-verrijkte programma's [6].
Ook moet rekening gehouden worden met wettelijke bepalingen. In de Warenwet is vastgelegd welke vormen mogen worden toegevoegd aan producten. In 2009 heeft de Europese Commissie in overleg de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid de volgende ijzerverbindingen goedgekeurd voor toevoeging aan voedingsmiddelen [8].

- Fe^{2+}: ijzercarbonaat, ijzercitraat, ijzergluconaat, ijzerfumaraat, ijzerlactaat, ijzersulfaat
- Fe^{3+}: ijzerammoniumcitraat, natriumijzerdifosfaat, ijzerdifosfaat (ijzerpyrofosfaat), ijzersacharaat
- Fe: elementair ijzer (uit carbonyl + elektrolytisch bereid + met waterstof gereduceerd)

Van doorslaggevend belang is ook de biobeschikbaarheid en daarmee de effectiviteit van de verrijking. Op basis van opname-effecten zijn NaFeEDTA, ijzersulfaat, ijzerfumaraat de eerste keus [5] en is elektrolytisch ijzer een tweede optie [5]. Elektrolytisch ijzer is goedkoop, maar minder goed opneembaar. Uit studies die Hurell et al. [5] nasloegen op de effectiviteit van ijzer-verrijkte voeding om ijzertekort terug te dringen, bleek het elektrolytisch ijzer ook minder effectief. Door de noodzaak voor het toevoegen van meer ijzer om eenzelfde effect te verkrijgen, wordt het voordeel van de geringe kosten opgeheven [6]. Gereduceerde ijzerpoeder hebben volgens Hurell et al. [5] de geringste biobeschikbaarheid van alle commerciële ijzerpoeders. Het advies van de

WereldGezondheidsOrganisatie – World Health Organization (WHO) – is om het ijzer toe te voegen als ijzersulfaat, ijzerfumaraat, ijzerdifosfaat (ijzerpyrofosfaat) of elektrolyt ijzer [9].

4.3.3 Dosis

Hoewel er wettelijke kaders zijn voor de toe te voegen dosis, is de praktijk van het toepassen van ijzer-verrijking is veelal anders: Onderzoek wees uit dat sommige kant- en klaar ontbijtgranen 50% of meer van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid ijzer per portie bevatten [4]. Weinberg [10] onderzocht 29 ijzer-verrijkte voedingsmiddelen, verkrijgbaar in de Verenigde Staten. Het bleek dat in 21 van de 29 producten meer ijzer aanwezig was dan op de verpakking vermeld stond. Op zich is het wel gebruikelijk om de hoeveelheid toegevoegd ijzer iets te overschrijden [5]. Maar, aangezien de volwassen consumenten in het onderzoek van Weinberg [10] ook grotere porties namen dan waar van uitgegaan was voor het afstellen van de hoeveelheid verrijkt ijzer, is het mogelijk dat de inname van verrijkt ijzer vaak hoger ligt dan verwacht.

4.4 Noodzaak van ijzer-verrijking

Om tekorten van de ijzerstatus en de daaraan gelinkte gevolgen terug te dringen en/of te voorkomen is het verrijken van producten met ijzer een voor redelijk voor de hand liggende strategie. Het verhogen van de inname van micronutriënten via voedingsmiddelen heeft in het algemeen de voorkeur boven het laten innemen van een supplement. Echter, de meerwaarde van het verrijken van producten is er enkel indien het beoogde doel wordt bereikt. Het belang van verrijking is dus afhankelijk van de effectiviteit van de toevoeging van ijzer. Deze effectiviteit is af te meten aan de opname van dat toegevoegde ijzer, die van meerdere factoren afhankelijk is [11]:

- de opneembaarheid van de ijzervorm die toegevoegd is;
- de biobeschikbaarheid van het ijzer in de verrijkte voeding (invloed van aanwezige enhancers en inhibitors);
- de hoeveelheid ijzer dat toegevoegd is;
- de mate waarin het voedingsmiddel geconsumeerd wordt;
- de ijzerstatus van het individu of het populatiesegment dat het verrijkte product consumeert.

Hoewel het aantal personen met ijzerdeficiëntie afgenomen is sinds het bestaan van ijzer-verrijkte producten, is het effect van diverse pogingen om ijzertekorten op populatieniveau te voorkomen en terug te dringen onbekend. Naast het effect van ijzer-verrijkte voedingsmiddelen zullen een beter biobeschikbare voeding en het gebruik van (ijzer-)supplementen bijgedragen hebben aan een betere ijzerstatus [4]. Daarnaast moet aangegeven worden dat het lastig is om vast te stellen welke fractie van verrijkte producten komt [12]. Wellicht heeft verrijking van meel met ijzer in onderontwikkelde landen meer invloed omdat daar vaker een lagere ijzerstatus gevonden wordt. Hurrell [5] vermoedt evenwel dat slechts 1/10 van de 'nationale tarwemeel programma's' het gewenste impact heeft op de voedingsstatus [5]. De beperkte invloed op de ijzerstatus wordt

grotendeels veroorzaakt door het gebruik van gereduceerde elementaire ijzerpoeders [5] of door toevoeging van te weinig ijzer in verhouding tot de hoeveelheid tarwemeel die geconsumeerd wordt of doordat de producten te weinig worden geconsumeerd door de doelgroep [5].
In Nederland is nationale verrijking (ijzer-verrijking via bijvoorbeeld meel) tot dusver nog uitgebleven. Het assortiment van ijzer-verrijkte producten is de afgelopen jaren in de Nederlandse supermarkten echter fors uitgebreid. (Na de tekst van deze bijlage staat een overzicht van een willekeurig assortiment van Nederlandse supermarkten.) Vooral granen-bevattende voedingsmiddelen zijn verrijkt met ijzer.

De wens van het beschikbaar zijn van met ijzer-verrijkte van producten in Nederland is een discussiepunt 1) vanwege de twijfels omtrent het voorkomen van ijzergebrek in Nederland, 2) vanwege de onbekende effectiviteit van het toegevoegd ijzer en 3) vanwege de risico's die ook bestaan.

4.4.1 Belanghebbenden

Een tekort aan ijzer(inname) is vooral te verwachten bij de groep vrouwen in de leeftijd van 22-50 jaar. Voor deze groep bestaat een groot 'gat' tussen de inname van ijzer via de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van de voedingsstof en de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voedingsmiddelen: De aanbevolen dagelijkse hoeveelheden voedingsmiddelen dekt 58% van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid ijzer (bij consumptie van 'gemiddelde' producten zoals bruinbrood en diverse vleessoorten) [14]. Aangezien de aanbevolen dagelijkse hoeveelheden voedingsmiddelen het grootste deel van de aanbevolen calorische inname dekt, blijft nog 300 kilocalorieën over om de resterende 42% van het ijzer in te nemen. Voor mannen en vrouwen ouder dan 65/70 jaar lijkt het ook niet haalbaar te voldoen aan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid ijzer: Voor hen is nog 200 en 100 kilocalorieën 'beschikbaar' om de 14% en 17% van de niet via de aanbevolen dagelijkse hoeveelheden voedingsmiddelen ingenomen hoeveelheid ijzer respectievelijk in te nemen. Het lijkt voor deze groepen dus een ondoenlijke opgave om de aanbevolen hoeveelheden door middel van gangbare voedingsmiddelen in te nemen!

Tabel 3
De dekking van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid ijzer door inname van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voedingsmiddelen per leeftijdscategorie en geslacht [1].

	Leeftijd (jaren)		
Geslacht	22-50	50-65/70*	65/70+*
Man	107	97	86
Vrouw	58	98	83

* De aanbevolen hoeveelheid voedingsstoffen zijn opgesteld met een leeftijdsgrens van 65 jaar, terwijl de aanbevolen hoeveelheid voedingsmiddelen 70 jaar als afkapgrens kent. Nieuwe richtlijnen zullen ook leeftijdscategoriën van 70 jaar handhaven

Hoewel het te verwachten is dat de inname van de aanbevolen hoeveelheden ijzer via voeding voor de hierboven vermelde groepen en kinderen van 3-5 jaar (die naast de vrouwen in de leeftijd van 20-49 jaar het meeste risico hebben op ijzerdeficiëntie [15]) veelal niet behaald wordt, is het niet direct te verwachten dat de personen in deze categorieën een tekort oplopen; ten eerste omdat de aanbevolen hoeveelheden met grote marges zijn

opgesteld en tweede omdat de inname niets aangeeft over de ijzerstatus en vandaar een eventueel gebrek. Het aantal Nederlanders met een ijzergebrek en een daardoor beperkt functioneren is dan ook waarschijnlijk gering.

4.4.2 Effectiviteit

De meerwaarde van producten verrijkt met ijzer zal alleen bestaan als aangetoond is dat ze tot een betere ijzerstatus leiden. Voor diverse ijzervormen bestaan twijfels omtrent de opname. Deze staan nog los van bewijzen dat het ijzer dat toegevoegd is aan een specifiek product tot een betere ijzerstatus leidt. De opname van de meeste ijzervormen is namelijk vooral gebaseerd op onderzoeken met verrijkte graanproducten. Wat het effect van toegevoegd ijzer aan bijvoorbeeld vleesvervangers en appelstropen is, is dus nog een relatief groot vraagteken.

4.4.3 Risicogroepen

Voor personen met hemochromatose kleven nadelen aan de beschikbaarheid van producten verrijkt met ijzer. Zo zal diegene die al ontdekt is met hemochromatose de voedingsmiddelen het beste kunnen ontwijken om snellere stijging van het ferritine gehalte tussen aderlatingen door te voorkomen. Vanuit dat oogpunt is het keuze-assortiment voor hemochromatosepatiënten kleiner. Op dit moment is dit waarschijnlijk (nog) niet erg hinderlijk omdat er (nog) voldoende onverrijkte alternatieven op de markt zijn. Dit zal anders worden als nationale verrijking van meel met ijzer wordt ingevoerd.
Nationale verrijking zal – evenals consumptie van andere met ijzer-verrijkte producten - voor dragers van hemochromatose 'gevaar' opleveren. Bij personen met nog niet ontdekte hemochromatose zal de ziekte namelijk eerder manifest worden.

Het RIVM bracht in 2000 een rapport uit met als titel 'IJzertekort en ijzerstapeling in relatie tot voeding' [13]. Hierin benadrukten de onderzoekers dat in Nederland de prevalentie van ijzertekort waarschijnlijk veel lager en de prevalentie van ijzerstapeling veel groter is dan wordt aangenomen. Spanjersberg en Jansen [13] concludeerden dan ook dat "Verdere introductie van nieuw ijzer-verrijkte voedingsmiddelen een algemene overstijging van de aanbevolen hoeveelheid van de dagelijkse inname van de bevolking, op zijn minst voor sommige leeftijdsgroepen, zou veroorzaken" [13].

4.4.4 Aanbevelingen

Mogelijk is het bestaan van verrijkte producten dus voor een beperkte groep Nederlanders een meerwaarde. Te denken valt aan vegetariërs en personen die weinig brood en meer broodvervangers eten. Indien aan verrijking van specifieke producten gedaan wordt, kan dit gericht worden op bepaalde doelgroepen, zoals ook al gebeurt. Het zal in het belang van de consument zijn indien vast komt te staan welk effect de toevoeging van het ijzer heeft op de ijzerstatus van het individu alsmede van de populatie.
Hurrell et al. [5] waren van mening dat, voordat een met ijzer-verrijkt product op de markt wordt gebracht, een procedure doorlopen moet worden:

1) de dagelijkse ijzerinname van risicogroepen van het ijzertekort vaststellen;
2) de biobeschikbaarheid van ijzer in de voeding inschatten;
3) de geschatte ijzerinname en biobeschikbaarheid van ijzer in de voeding met de ijzerbehoefte vergelijken;
4) de hoeveelheid die gemist wordt in de voeding berekenen.

In de praktijk blijkt deze procedure maar weinig te worden doorlopen, omdat het lastig is om een en ander vast te stellen voor specifieke groepen.

Op de verpakking moet duidelijk zijn dat ijzer aan het product is toegevoegd. Zodoende kunnen hemochromatosepatiënten de met ijzer-verrijkte producten ontwijken en kunnen personen zonder hemochromatose een juiste afweging maken indien hij/zij overweegt om ijzer-verrijkte voedingsmiddelen te gebruiken. Door de informatie op het etiket kan namelijk een te idealistisch beeld worden geschapen van het specifieke ijzer-verrijkte voedingsmiddel. Enerzijds vanwege de claim dat ijzer is toegevoegd en vandaar door de consument als gezonder dan overige reguliere producten beschouwd wordt. (De consument behoort bijvoorbeeld op de hoogte te zijn van het feit dat een standaard maaltijd niet minder ijzer zal bevatten dan een maaltijd met een ijzer-verrijkt product. Ijzer-verrijkte ontbijtgraan kunnen namelijk pretenderen meer ijzer te leveren en vandaar gezonder te zijn dan twee bruine boterhammen.) Anderzijds vanwege de onzekerheid omtrent de meerwaarde van producten waar ijzer aan toegevoegd is waar het de verbetering van de ijzerstatus betreft.

Warenwettelijk is vastgelegd dat op de verpakking vermeld staat dat het product met ijzer-verrijkt is en wat het aandeel van het product zal zijn aan de totale aanbevolen dagelijkse hoeveelheid ijzer. Dit laatste is meestal procentueel uitgedrukt ten opzichte van de 14 mg, die ook in de Warenwet is vastgelegd [2]. Voor het gros van de bevolking is dit een enorm hoge uitgangswaarde, omdat bijvoorbeeld voor mannen de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid alleen tussen het 13^{e} en 22^{e} levensjaar boven de 10 mg per dag uitkomt. Daarnaast ligt deze hoeveelheid voor vrouwen alleen tussen 10 en 50 jaar (vanwege de menstruatie) boven de 10 mg per dag. Al met al is de aanbevolen hoeveelheid van 14 mg waarop de verrijking wordt gebaseerd en uitgezet voor het overgrote deel van de (potentiële) gebruikers van ijzer-verrijkte voedingsmiddelen hoog, niet in het geheel voor kinderen (tot 50%). Hieromtrent bestaat dan ook discussie vanwege de kans op het overschot van vrij ijzer in het lichaam.

Daarnaast is de maximale toegestane hoeveelheid ijzer dat mag worden toegevoegd hoog afgesteld. In principe zal volgens de Warenwet namelijk 14 mg aan een 'redelijke dagconsumptie' van het product toevoegen. In de praktijk blijkt voor zover bekend geen voedingsmiddelenfabrikant van deze hoeveelheid uit te gaan. Evenwel geeft de toegestane hoeveelheid een ongekende marge die een heel hoge dagelijkse ijzerinname kan veroorzaken, zeker wanneer meer dan één verrijkt product per dag geconsumeerd wordt (bijvoorbeeld en ijzer-verrijkte tussendoorrepen en ontbijtgranen).

Naast een goede vermelding op de verpakking zal de fabrikant ook verplicht moeten worden gesteld de hoeveelheid (toegevoegd) ijzer aan hun producten via andere informatiekanalen beschikbaar te maken. Niet iedere fabrikant heeft bijvoorbeeld op internet vermeld staan dat ijzer is toegevoegd aan hun producten.

De verrijking van producten met ijzer – en evenzo andere micronutriënten – is dus een vraagstuk dat de nodige discussie oplevert en vereist. Voor Nederland lijkt geen directe noodzaak voor ijzer-verrijkte producten voor de gehele populatie te bestaan; enkel individuen zullen er baat bij kunnen hebben. Vanwege de onzekerheid met betrekking tot het effect en ter wille van de groep personen die door het gebruik van deze producten gezondheidsproblemen kunnen krijgen, is een gedegen onderzoek en afstemming van belangen van de diverse betrokken partijen een must. In ieder geval zal voordat een met ijzer-verrijkt product op de markt komt, de meerwaarde van de toevoeging van die ijzervorm bij de toegepaste dosis aan het betreffende voedingsmiddel aangetoond moeten zijn.

Referenties

1. IJzer. 15 april 2009 [cited 2010 16-12-2010]; Available from: http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/voedingstoffen/vitamines-en-mineralen/ijzer.aspx.
2. Warenwetbesluit Toevoeging micro-voedingsstoffen aan levensmiddelen, m.v.B.Z.e. Koninkrijksrelaties, Editor. 1996, e-Overheid voor Burgers.
3. Warenwetregeling Gebruik van additieven met uitzondering van kleurstoffen en zoetstoffen in levensmiddelen, m.v.B.Z.e. Koninkrijksrelaties, Editor. 1995, e-Overheid voor Burgers.
4. Cook, J., Hemochromatosis: effect of iron fortification of foods, in Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment, J.C. Barton, Editor. 2000, Cambridge University Press: Cambridge. p. 535-543.
5. Hurrell, R., et al., Revised recommendations for iron fortification of wheat flour and an evaluation of the expected impact of current national wheat flour fortification programs. Food Nutr Bull, 2010. 31(1 Suppl): p. S7-21.
6. Huma, N., et al., Food fortification strategy–preventing iron deficiency anemia: a review. Crit Rev Food Sci Nutr, 2007. 47(3): p. 259-65.
7. Warenwetbesluit Voedingswaarde-informatie levensmiddelen, m.v.B.Z.e. Koninkrijksrelaties, Editor. 1993, e-Overheid voor Burgers.
8. Vassiliou, A. Verordening (EG) nr. 1170/2009 van de Commissie van 30 november 2009 tot wijziging van Richtlijn 2002/46/EG van het Europees Parlement en de Raad en Verordening (EG) nr. 1925/2006 van het Europees Parlement en de Raad, wat betreft de lijsten van vitaminen en mineralen en vormen daarvan die aan levensmiddelen, met inbegrip van voedingssupplementen, mogen worden toegevoegd 2009 [cited 2010 02-08-2010]; Toegestane vormen ijzersuppletie]. Available from: http://eur-

lex.europa.eu/Notice.do?mode=dbl&lang=en&ihmlang=en&lng1=en,nl&lng2=bg,cs,da,de,el,en,es,et,fi,fr,hu,it,lt,lv,mt,nl,pl,pt,ro,sk,sl,sv,&val=504935:cs&page=.

9. Hurrell, R. and I. Egli, Iron bioavailability and dietary reference values. Am J Clin Nutr, 2010. 91(5): p. 1461S-1467S.
10. Weinberg, E.D., Is addition of iron to processed foods safe for iron replete consumers? Med Hypotheses, 2009. 73(6): p. 948-9.
11. Salim Ur, R., et al., Efficacy of non-heme iron fortified diets: a review. Crit Rev Food Sci Nutr, 2010. 50(5): p. 403-13.
12. Olsson, K.S., et al., The effect of withdrawal of food iron fortification in Sweden as studied with phlebotomy in subjects with genetic hemochromatosis. Eur J Clin Nutr, 1997. 51(11): p. 782-6.
13. Spanjersberg, M.Q.I. and E. Jansen, Iron deficiency and overload in relation to nutrition. 2000.
14. Nederlanden, R.d.S.d., NEVO-online, N.-o.v. 2010/2.0, Editor. 2010, RIVM: Bilthoven.
15. Tao, M. and D.L. Pelletier, The effect of dietary iron intake on the development of iron overload among homozygotes for haemochromatosis. Public Health Nutr, 2009. 12(10): p. 1823-9.
16. Olsson, K.S., J. Safwenberg, and B. Ritter, The effect of iron fortification of the diet on clinical iron overload in the general population. Ann N Y Acad Sci, 1988. 526: p. 290-300.
17. Gordeuk, V.R., et al., Carbonyl iron therapy for iron deficiency anemia. Blood, 1986. 67(3): p. 745-52.
18. Fairweather-Tait, S.J. and B. Teucher, Iron and calcium bioavailability of fortified foods and dietary supplements. Nutr Rev, 2002. 60(11): p. 360-7.
19. Heath, A.L. and S.J. Fairweather-Tait, Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status. Best Pract Res Clin Haematol, 2002. 15(2): p. 225-41.

Overzicht van eigenschappen van een willekeurige selectie van ijzer-verrijkte voedingsmiddelen te vinden in Nederlandse winkelschappen

Producent	Merknaam	Product	Dosis totaal ijzer (mg) / 100 gram	Dosis totaal ijzer / portie	Gebruikte ijzervorm	Opgegeven reden keuze ijzervorm
			Vleesvervangers			
Marlow Foods	Quorn	Diversen			n.v.t.	n.v.t.
Tivall	Tivall (AH)	Diversen	2.1		IJzerfosfaat	Goede sensorische en technologische eigenschappen voor producten met een vaste vorm
	Puur & Eerlijk (AH)	Diversen			n.v.t.	n.v.t.
Westland Kaasspecialiteiten	Maaslander	Kaasschnitzel			n.v.t.	n.v.t.
		Menu fromage			n.v.t.	n.v.t.
Royal Friesland Campina	Valess	Diversen	2.1 (3.1 schnitzel)		IJzerpyrofosfaat	- ("geen helder antwoord, omdat niet duidelijk is waarom destijds voor dit soort ijzer gekozen is")
Alpro (Soya)	Variaties op vlees	Tofu (Diversen)			n.v.t.	n.v.t.
Alpro (Soya)	Variaties op vlees	Diversen (niet Tofu -)			IJzerpyrofosfaat	[in afwachting van antwoord]
Schouten Europe B.V.	Goodbite	Broodbeleg (diversen), Hamblokjes, Vers Gehakt			n.v.t.	n.v.t.
Schouten Europe B.V.	Goodbite	Diversen	7.0 (3.5 voor Saté-, Champignon-, Fetaschnitzel, Cordon Blue)		IJzerfumuraat	?
			Tussendoorrepen			
Koninklijke Verkade	Sultana	Diversen			n.v.t.	n.v.t.
Koninklijke Verkade	Verkade	Dagbrekers			n.v.t.	n.v.t.
	Euroshopper	Meergranen biscuit rozijnen			n.v.t.	n.v.t.
	Euroshopper	Melkbiscuits			n.v.t.	n.v.t.
Lotus Bakeries NV	Peijnenburg	DubbelOp (alle)			n.v.t.	n.v.t.
Lotus Bakeries NV	Peijnenburg	Meeneem Repen (alle)			n.v.t.	n.v.t.
Lotus Bakeries NV	Peijnenburg	Koekrepen			n.v.t.	n.v.t.

Lotus Bakeries NV	Peijnenburg	Bammetjes met zonnebloempitten	- (geen exacte waarde aan te geven; het ijzer is voor 5-10% onderdeel van de aangeleverde mix)		IJzersulfaat	
Lotus Bakeries NV	Peijnenburg	Kapitein Koek (alle)	7.5	1.69	IJzersulfaat	
Kraft Food	Liga	Milkbreak	6.5		Gereduceerd ijzer (deeltjesgrootte max. 10 µg)	
Kraft Food	Liga	Continue (Vitamines+Mineralen, Duo)	2.9, 5.0		Gereduceerd ijzer (deeltjesgrootte max. 10 µg)	
Kraft Food	Liga	Evergreen (Crunchy)	7.0 (Bosvruchten 7.2)		Gereduceerd ijzer (deeltjesgrootte max. 10 µg)	
Kraft Food	Liga	Fruitkick	7.0		Gereduceerd ijzer (deeltjesgrootte max. 10 µg)	
Kraft Food	Liga	Fruitkick Extra			n.v.t.	
Kellogg's		Special K (Mini breaks)	4.8	1.1-1.2	Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur- en smaakafwijking)
Kellogg's		All Bran	?	1.5	Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur
Kellogg's		Chocopops	11.9	2.38	Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur
Kellogg's		Frosties	9.5	2.38	Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur
Kellogg's		Rice Krispies	11.9	2.38	Waterstof-	Opneembare vorm; best 'fit' (met

					gereduceerd elementair ijzerpoeder	name beperkte kleur
			Ontbijtgranen			
AMS Sourcing B.V.	Euroshopper	Gepofte tarwe met honing			n.v.t.	n.v.t.
AMS Sourcing B.V.	Euroshopper	Cornflakes			n.v.t.	n.v.t.
Kellogg's		Cornflakes	8.0	17% ABH	Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur- en smaakafwijking)
Brinta		Classic	3.5	1.4	n.v.t.	n.v.t.
Brinta		Appel-rozijn	9.0	3.6	IJzerpyrofosfaat	?
Brinta		Wake Up! Naturel	2.5 – 15% ABH	0.8	IJzerpyrofosfaat	?
Brinta		Wake Up! Sinaasappel	2.5 – 15% ABH	0.5	IJzerpyrofosfaat	?
Brinta		Wake Up! Banaan	?	?	IJzerpyrofosfaat	?
Weetabix		Original + choco crisp	11.9	4.5 + 4.8	[in afwachting van antwoord]	
Kellogg's	All Bran	Flakes	11.6	25% ABH	Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)
Kellogg's	All Bran	Fruit 'n Fibre (Plus)	8.8	25% ABH	Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)
Kellogg's		Choco's	8.0		Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)
Kellogg's		Chocopops	8.0		Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)
Kellogg's		Tresor	8.0		Waterstof-gereduceerd elementair	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)

Kellogg's		Frosties	8.0		ijzerpoeder Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)
Kellogg's		Honey Pops	8.0		Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)
Kellogg's		Loops	8.0		Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)
Kellogg's		Smacks	8.0		Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)
Kellogg's	Special K	Original	11.6	25% ABH	Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)
Kellogg's	Special K	Melkchocolade	9.4	20% ABH	Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)
Kellogg's	Special K	Pure chocolade	8.8	19% ABH	Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)
Kellogg's	Special K	Rode vruchten	10.4	20% ABH	Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)
Kellogg's	Special K	Hazelnoot & Amandelen	9.2	20% ABH	Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)

Kellogg's	Special K	3 Granen	4.8	15% ABH	Waterstof-gereduceerd elementair ijzerpoeder	Opneembare vorm; best 'fit' (met name beperkte kleur)
AH	Honing hoepels		7.0		IJzerfumuraat	
			Brood(vervangers)			
Brinta		Brood	2.1	0.7	?	
Unilever	BlueBand Goede Start!	Witbrood (Bolletjes), Lichtbruinbrood,	2.6	0.88(1.33), 0.91	IJzersulfaat	Toegankelijke vorm, goede opneembaarheid
Unilever	BlueBand Goede Start!	Mini rozijnenbolletjes	2.4	0.9	IJzersulfaat	Toegankelijke vorm, goede opneembaarheid
			Appelstroop			
Frumarco/ Frutesse		Fruitstroop	6.8		n.v.t.	n.v.t.
Frumarco/ Frutesse		Stoofperen	1		n.v.t.	n.v.t.
Frumarco/ Frutesse		Appelkaneel	7.7		n.v.t.	n.v.t.
	Euroshopper	Rinse appelstroop	10		n.v.t.	n.v.t.
Hero		Fruitstroop	17.5		IJzerlactaat	goede oplosbaarheid, neutrale smaak
	Puur&Eerlijk (AH)	Biologische rinse appelstroop	15.6		n.v.t.	n.v.t.
			Olijven			
Del Dia			14 (uitlekgewicht)		Ferrogluconaat	
Carbonell			15 (productieproces; circa 10 uiteindelijke product)			
			Dranken			
Roosvicee		Vruchtvitaal Ferro	100		Ferrogluconaat	

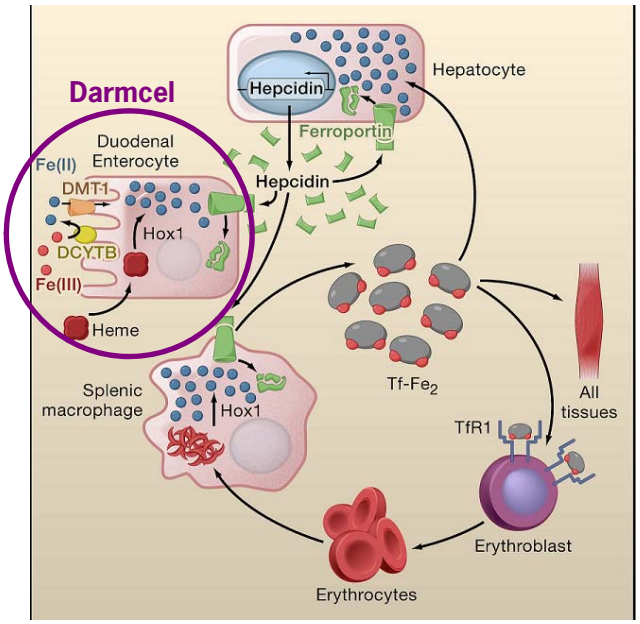
Bijlage V: Samenvatting voedingsadvies bij *HFE*-hemochromatose

5.1 Pathofysiologie *HFE*-hemochromatose

Bij *HFE*-hemochromatose stapelt ijzer in het lichaam. Dit is het gevolg van een defect in de genen. In de meeste gevallen van hemochromatose is er sprake van één of meerdere afwijkingen in het *HFE*-gen. De genetische mutaties die blijken te leiden tot een verhoogde ijzerstatus, zijn die waardoor op de 282e (= mutatie C282Y) en/of 63e plaats (= mutatie H63D) van het HFE-eiwit een ander aminozuur wordt ingebouwd. Het daarna gevormde HFE-eiwit is zo anders van structuur dat dit gevolgen heeft voor diverse processen voor het transporteren van ijzer in het lichaam: Zo wordt de opname van ijzer uit de voeding onvoldoende geremd waardoor teveel ijzer naar het bloed wordt doorgevoerd. Dit ijzer kan niet op een andere manier het lichaam verlaten. Vandaar stijgt de ijzerstatus en wordt op den duur ijzer in de organen opgeslagen.(Zie figuur 1.

Voordat het ijzer uit de voeding in het bloed komt, passeert het de darmcel. Bij de opname van het ijzer uit de voeding in de darmcel zijn verschillende transportdeeltjes betrokken. Deze transportonderdelen zijn exclusief voor het specifieke soort ijzer dat wordt opgenomen. IJzer komt namelijk van nature in twee verschillende vormen in onze voeding voor: heem- en niet-heem-ijzer. (Bij heem-ijzer is het ijzer 'ingepakt' in een groep moleculen, die 'heem' genoemd wordt.) Vooralsnog wordt aangenomen dat het heem-ijzer via HCP-1 en het niet-heem-ijzer via de DMT1 wordt opgenomen.

De werking van HCP-1 lijkt door weinig factoren 'gestoord' te worden. De tot nog toe enige bekende beperkende factor voor HCP-1 lijkt de omzetting van het heem-ijzer in de darm cel te zijn. Het ijzerdeeltje van heem-ijzer wordt namelijk in de darmcel losgemaakt van de heem-groep en omgevormd tot een tweewaardig molecuul[7], waarna het waarschijnlijk samen met het niet-heem-ijzer één pool vormt.



Figuur 1: Overzicht ijzermetabolisme

Voor het opnemen van niet-heem-ijzer is de DMT1 afhankelijk van de aanwezigheid van bepaalde omstandigheden: DMT1 kan alleen tweewaardig ijzer transporteren. Niet-heem-ijzer is in de voeding echter meestal aanwezig in een driewaardige vorm. Voordat het opgenomen kan worden, moet het dus worden omgevormd. Dcytb* dat

[7] De 'waardigheid' van het molecuul geeft iets weer wat de lading van het ijzerdeeltje is.

zich op de darmwand bevindt kan die omzetting bewerkstelligen. Ook bepaalde zuren in de voeding (zie verderop) kunnen hiervoor zorgen.
Na opname in de darmcel kan het tweewaardige ijzer in deze vorm via het transport-eiwit ferroportine naar de bloedbaan worden getransporteerd of in de vorm van ferritine in de darmcel worden opgeslagen. De doorvoer van ijzer via ferroportine is afhankelijk van andere stoffen. Het vermoeden bestaat dat heem-ijzer ook via een andere transporteur dan ferroportine de bloedbaan kan bereiken. In ieder geval wordt het ijzer dat niet wordt doorgevoerd, (deels) met de ontlasting uitgescheiden. Bij het afsterven en vervolgens afgestoten worden van de cel, gaat het nog in de darmcel aanwezige ijzer 'verloren'. Omdat het lichaam geen afvoersysteem voor ijzer kent, is dit ook een goede manier om de hoeveelheid ijzer in het lichaam in balans te houden.

Door de verandering in de genen zijn bij *HFE*-hemochromatose de hepcidine-waarden in het bloed lager en is de doorvoer van ijzer naar de bloedbaan via ferroportine daardoor groter dan in situaties zonder de genetische afwijkingen. En, omdat de hoeveelheid ijzer in het lichaam alleen gereguleerd kan worden door het vergroten of verkleinen van de opname van ijzer in het lichaam, leidt het defect tot ijzerstapeling.
De mate van ijzerstapeling bij hemochromatose, hangt af van de afwijking van het *HFE*-gen: Bij een afwijking die omschreven staat als C282Y/C282Y treedt het defect van het ijzermetabolisme meer op de voorgrond dan bij C282Y/H63D. De afwijkingen H63D/H63D C282Y/wt en H63D/wt geven nog minder aanleiding tot ijzerstapeling.

5.2 De opname van ijzer uit de voeding

De hoeveelheid ijzer in het lichaam wordt dus bepaald door wat in de darmcel opgenomen en via het ferroportine wordt doorgevoerd. Een voeding met een kleine hoeveelheid ijzer – enkel ter compensatie van de verliezen – zal kunnen voorkomen dat de hoeveelheid ijzer in het lichaam (te ver / verder) stijgt. Het is vandaar de verwachting dat het vermijden van voedingsmiddelen die (veel) ijzer bevatten, ijzerstapeling bij *HFE*-hemochromatose kunnen voorkomen. Tegen deze snelle conclusie is één en ander in te brengen:

1) IJzer-rijke voedingsmiddelen bevatten vaak ook andere waardevolle stoffen. Om die reden komt bij vermijden van ijzer-rijke voedingsmiddelen de inname van andere voedingsstoffen in het geding.

2) Het is de vraag of het doenlijk is zo'n lage ijzerinname en -opname te bewerkstelligen dat alleen voor verliezen gecompenseerd wordt, omdat:

a) nagenoeg alle voedingsmiddelen ijzer bevatten en

b) het bij lage serum-ferritine-waarden aannemelijk is dat de opname van 'spoortjes' ijzer uit de voeding hoog is.

De hoeveelheid ijzer uit de voeding wordt nooit volledig opgenomen. Van niet-heem-ijzer wordt bij gezonde personen zo'n 10% bij opgenomen. Voor heem-ijzer is dit zo'n 25%. Het verschil is gelegen in de andere

opnamesystemen voor het heem- en niet-heem-ijzer. Er zijn aanwijzingen dat het heem-ijzer wordt opgenomen ongeacht de serum-ferritine-waarde. Het terugkoppelingsmechanisme voor opname van ijzer gaat waarschijnlijk dus niet of minder op voor heem-ijzer.
Ook andere voedingsstoffen kunnen invloed uitoefenen op de opname (zie Tabel 1). Deze stoffen worden enhancers en inhibitors genoemd, respectievelijk opnamebevorderaars en -remmers. Hoewel uit studies naar het effect bij een enkele maaltijd vaak wel een verminderde of vermeerdere opname blijkt, wijzen studies ook uit dat deze effecten minder duidelijk zijn op de lange termijn. Onderzoeken naar de effecten van deze stoffen bij hemochromatose kennen te veel haken en ogen om advies hierover goed te onderbouwen. Voor het effect van voedingsstoffen die de ijzeropname bevorderen of verminderen, zijn dan ook – met uitzondering van alcohol - geen harde adviezen op te stellen. Evenwel kan door een aantal kleine aanpassingen in de voeding, die rekening houden met het effect van de enhancers en inhibitors, een positief effect op de ijzerstatus verkregen worden.

5.3 Voedingsaspecten die niet direct gerelateerd zijn aan de ijzeropname

Naast aspecten die direct te maken hebben met de ijzeropname, zijn enkele voedingsadviezen te geven die te maken hebben met andere ziekten die verband houden met hemochromatose: Overgewicht is gerelateerd aan hogere serum-ferritine-waarden en vandaar dat het verstandig is overgewicht te voorkomen of te 'bestrijden'. Zeker omdat hemochromatosepatiënten mogelijk een grotere kans op hart- en vaatziekten hebben en overgewicht ook een risicofactor daarvoor is. Het voedingsadvies ter voorkoming van ziekten van hart en bloedvaten geldt vandaar zeker ook voor hemochromatosepatiënten.
Besmetting met de bacterie *Vibrio vulnificus* kan fatale gevolgen hebben. Het gevaar op besmetting met deze bacterie is aanwezig bij consumptie van rauwe schaal- en schelpdieren of voedsel dat besprenkeld is met zeewater en vooral in Amerika en Azië.

5.4 Voedingsadvies bij *HFE*-hemochromatose

De basis voor het voedingsadvies bij hemochromatose is hetzelfde als die van gezonde voeding voor mensen zonder hemochromatose. Met uitzondering van de hoeveelheid ijzer zijn er geen specifieke richtlijnen bij hemochromatose. Om te zorgen dat er voldoende voedingsstoffen ingenomen worden kunnen de normale aanbevolen hoeveelheden voedingsmiddelen van het Voedingscentrum (http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/gezond-eten/hoeveel-per-dag.aspx) aangehouden worden. Door voor specifieke voedingsmiddelen te kiezen binnen de voedingsmiddelengroepen kan de inname en/of opname van ijzer beperkt worden.
Het effect van voedingsveranderingen is erg persoonsafhankelijk en niet binnen een dag merkbaar. Het effect hangt in ieder geval samen met de mate en snelheid van ijzerstapeling. Personen met de C282Y/C282Y en C282Y/H63D afwijkingen hebben naar verwachting daarom over het algemeen meer profijt van het opvolgen van het voedingsadvies dan personen met mutaties die minder aanleiding tot ijzerstapeling geven (H63D/H63D en C282Y/wt). Toch is het mogelijk dat de personen met de laatst

vermelde genetische afwijkingen ook en/of juist veel voordeel van voedingsveranderingen hebben. Dit zal vooral zijn als het ijzergehalte van hun voeding vrij hoog is. Omdat de stapeling van ijzer langzaam verloopt, zal ook de invloed van voedingsveranderingen pas op langere termijn te verwachten zijn. Dit is evenwel afhankelijk van het aantal aderlatingen dat gangbaar is/was. Dit laatste bepaalt ook hoeveel tijd het vergt om het effect te kunnen 'meten'. In overleg met de arts kan wellicht het serum-ferritine vaker bepaald worden. Om de voedingsveranderingen ook op lange termijn vol te houden, kunnen veranderingen het beste in kleine stapjes worden ingevoerd.

Groente

Groenten bevatten ijzer, in uiteenlopende mate. Naast ijzer leveren groenten veel andere waardevolle voedingsstoffen en stoffen die de opname van ijzer remmen. Bij hemochromatose hoeft de inname niet beperkt te worden: De aanbevolen hoeveelheid van 200 gram per dag en oldoende variatie en handhaving zijn van van even groot belang als voor niet-hemochromatosepatiënten. IJzer-rijke (donkergroene bladgroenten zoals, snijbiet, postelein en spinazie; bonen zoals sperziebonen en kousenband en venkel, agoumawiri, klaroen) kunnen beter niet al te vaak en niet in combinatie met vlees gegeten worden.

Fruit

Fruit bevat vitamine C, dat de ijzeropname kan vergroten. Vanwege de aanwezigheid van andere waardevolle voedingsstoffen en remmende stoffen in het fruit, geldt de aanbeveling van twee stuks (vers) fruit per dag ook voor hemochromatosepatiënten. Door fruit, afgeleide producten zoals sap en andere vitamine C-rijke drank niet in combinatie met andere ijzerbevattende voeding te nuttigen, wordt voorkomen dat het vitamine C de opname van ijzer uit andere voedingsmiddelen beïnvloedt. Fruit is vandaar goed als tussendoortje te eten.
Gedroogd fruit levert relatief veel ijzer. Grote hoeveelheden daarvan kunnen daarom beter vermeden worden.

Aardappelen, rijst, pasta, peulvruchten

De hoeveelheid ijzer per portie aardappelen, witte en zilvervliesrijst, *niet volkoren* pasta (200 gram gaar gewicht) en peulvruchten (100 gram gaar gewicht) komt redelijk met elkaar overeen. Volkoren pastasoorten bevatten bijna driemaal de hoeveelheid ijzer vergeleken met de 'gewone' variant. In volkoren producten komen meer stoffen voor die de ijzeropname remmen. De opname van het ijzer in het volkoren product zal dan ook in verhouding minder zijn vergeleken bij die van de 'gewone' variant. Daarnaast zijn volkoren producten rijker aan andere waardevolle voedingsstoffen. Om die blijven de volkoren producten van graanproducten de voorkeur houden en maakt het verder waarschijnlijk weinig verschil of er granen, aardappelen, of peulvruchten als basis bij de warme maaltijd worden gegeten.

Brood

Evenals voor de volkoren graanproducten bij de warme maaltijd geldt dat volkorenbrood meer ijzer, maar ook meer fytaat - dat de opname remt - bevat. Naar verwachting is dan ook de totale opname van ijzer voor wit- en bruinbrood gelijk aan die van volkorenbrood. Voor brood geldt dan ook dat de volkoren varianten de voorkeur hebben vanwege de overige voedingsstoffen die ze leveren.
Aandachtspunt zijn de ijzer-verrijkte broden, die vanzelfsprekend afgeraden worden.
Broodvervangers (bijvoorbeeld cornflakes, gepofte tarwe, instant pap-producten, crackers) zijn soms ook verrijkt met ijzer. Deze producten zijn in de meeste winkels ook onverrijkt verkrijgbaar. Over het algemeen geldt hetzelfde als voor brood: ondanks de grotere bijdrage van ijzer hebben volkoren varianten de voorkeur vanwege de andere waardevolle voedingsstoffen, waaronder vezels.

Melk(producten)

Melk en afgeleide producten zoals yoghurt en kwark zijn relatief ijzerarme voedingsmiddelen en behoeven geen extra aandacht.

Kaas

Omdat kaas gemaakt is van melk, geldt eveneens dat voor kaas geen aandachtspunten te geven zijn.

Vlees(waren), kip, vis, eieren, vleesvervangers

De categorie 'vlees(waren), kip, vis, eieren, vleesvervangers' levert van alle productgroepen de grootste bijdrage aan de totale ijzeropname. Het bevat ten opzichte van andere voedingsmiddelen veel ijzer. Daarnaast is het de enige bron van heem-ijzer. (Het bevat tevens niet-heem-ijzer.) Het heem-ijzer is beter opneembaar dan het niet-heem-ijzer. Daarnaast lijkt vlees de opname van niet-heem-ijzer te bevorderen. (Het is nog onbekend hoe en vandaar dat 'factor X' als opnamebevorderaar is aangeduid.) Om die reden wordt bij hemochromatose het gebruik van (grote hoeveelheden) vlees sterk ontraden. Af en toe een (bijvoorbeeld drie tot vier keer per week) een plakje vleeswaren op brood of een enkele keer (bijvoorbeeld één keer per week) een portie vlees (100 gram rauw gewicht) bji de warme maaltijd zal niet direct tot een enorm grote stijging van het serum-ferritine leiden.
Als al vlees(waren) genomen wordt/en, kan ook expliciet gekozen worden voor de varianten die niet al te veel ijzer leveren. Vuistregel die gehanteerd kan worden (uitgezonderd voor orgaanvlees) is 'hoe roder hoe (heem-)ijzer-rijker'. Orgaanvlees (zoals lever) levert enorm veel ijzer en het is dan ook beter dit helemaal niet of alleen bij hoge uitzondering te gebruiken.
In plaats van vlees kan gebruik kunnen andere producten gegeten worden voor de volwaardigheid van de warme maaltijd. Dit kan door te kiezen voor kant-en-klare *niet ijzer-verrijkte* vleesvervangende producten, maar ook door gebruik te maken van vis, eieren, kaas, noten, peulvruchten (waaronder sojaproducten zoals tahoe/tofu, tempeh), pinda's, pitten, vis en zaden.

Vis is aanbevelingswaardig; ook voor hemochromatosepatiënten geldt het advies om minimaal twee keer per week vis te eten, waarvan eenmaal per week een vette variant. Dit waarborgt onder meer de inname van andere belangrijke voedingsstoffen die in vlees zitten.
Naast de inname van ijzer via vlees(vervangende) producten is het eten van schaal- en schelpdieren in Amerika en Azië af te raden vanwege de kans op infectie met de bacterie *Vibrio vulnificus*. Ook voedsel dat na de bereiding besprenkeld is met zeewater vergroot de kans op besmetting met de bacterie.

Bak- en braadproducten

Oliën, (vloeibare) margarines en braadproducten bevatten geen ijzer.
Vloeibare bak- en braadproducten, met een hoog gehalte aan (meervoudig) onverzadigde vetzuren, hebben de voorkeur om onder andere de mogelijk grotere kans op hart- en bloedvatenziekten te verkleinen.

Halvarine

Broodsmeersels zoals halvarine en margarine zijn vrij van ijzer. Ook hierbij geldt dat producten met een hoog gehalte aan onverzadigde vetten de voorkeur hebben.

Dranken (incl. melk)

Bij vochtinname kan het beste gekozen worden voor water, thee, en frisdrank (geen vruchtensap). Deze dranken bevatten geen of een verwaarloosbare hoeveelheid ijzer en geen of een verwaarloosbare hoeveelheid vitamine C en alcohol.
Vruchtensap[8] kan het beste afzonderlijk (niet bij de maaltijd) gedronken worden om te voorkomen dat het vitamine C de opname van ijzer uit andere voedingsmiddelen bevordert. Alle alcoholische consumpties worden ernstig afgeraden vanwege de ijzeropname-verhogende effecten en het voorkomen van (verdere) leverschade.
Koffie levert ook ijzer en kan om de ijzerinname minimaal te houden beter niet teveel gedronken worden. Het drinken van sterke zwarte thee bij maaltijden kan mogelijk de ijzeropname tegenwerken.

Overige adviezen

* Zwarte olijven
  Aan zwarte olijven is vaak ijzer toegevoegd om kleurverandering te voorkomen.
* Chocolade(producten)
  Cacao bevat ijzer. Vandaar dat chocolade(producten) relatief veel ijzer bevatten. Hoe hoger het cacaogehalte, hoe hoger het ijzergehalte. Melk- en witte chocolade hebben vandaar een lager ijzergehalte dan pure chocolade.
* Ijzer-verrijkte voedingsmiddelen

[8] Vruchtensap bevat altijd 100% fruitnat. Daarnaast zijn er diverse vruchtendranken. Soms bevatten deze varianten ook veel vitamine C, omdat het dan aan deze dranken toegevoegd.

Hoewel er vraagtekens bestaan bij de opname van ijzer van voedingsmiddelen die verrijkt zijn met ijzer, is het voor hemochromatosepatiënten niet verstandig met ijzer-verrijkte producten te gebruiken om te voorkomen dat het ijzergehalte in het lichaam verder stijgt. Van de producten die vaak met ijzer-verrijkt zijn (bijvoorbeeld ontbijtgranen en kant-en-klare vleesvervangers) zijn voldoende alternatieven verkrijgbaar die niet met ijzer-verrijkt zijn.

* Voedingssupplementen

  Bij handhaving van de richtlijnen met betrekking tot de hoeveelheid voedingsmiddelen per dag, de productkeuze en vitamine-D-verrijking, zijn tekorten aan voedingsstoffen niet te verwachten. Bij zorgen om de inname van vitamines en/of mineralen, kan eventueel in overleg met een arts een een ijzer- en vitamine C vrij-preparaat gebruikt worden.

* Kookmateriaal

  Bij de bereiding van de maaltijd komen diverse stoffen van het kookmateriaal bij het voedsel. Voedsel kan ter voorkoming van een onnodige stijging van het ijzergehalte in het lichaam het beste bereid worden in en met niet-ijzerbevattend materiaal. (Vooral bij bereiding van zure producten in gietijzeren (wok)pannen komt veel ijzer in het voedsel terecht.)

* Energie-inname

  Gewichtstoename geeft een verhoging van het serum-ferritine. Vandaar dat het verstandig is te zorgen datde energie (calorie)inname en het -verbruik gelijk zijn aan elkaar en u zo een stijging van uw gewicht voorkomt.

Tip

Bereken de hoeveelheid ijzer (aangeduid als 'Fe') die u inneemt via www.dieetinzicht.nl. Ook kunt u op deze site producten zoeken en vinden die meer en minder ijzer leveren.

Tabel 1 Overzicht effecten voedingsstoffen op ijzerstatus (enhancer: verhoogde opname, inhibitor: verlaagde opname)

Voedingsstof	Voedingsmiddelen	Mechanisme	Effect op ijzeropname	Voedingsrichtlijn
Alcohol	Alcoholische dranken Overige alcohol-bevattende consumpties	Niet geheel bekend; grotere doorlaatbaarheid van de darm en/of verminderde hepcidineproductie	Verhoogd	Geen alcohol
Organische zuren (voornamelijk vitamine C)	Fruit(sap)	Omzetting van ijzer in een beter oplosbare en daardoor opneembare vorm	Verhoogd	Vitamine-C-rijke producten niet tegelijkertijd met vlees eten of drinken
Factor 'X' in vlees	Vlees	Onbekend	Verhoogd	Beperkte vleesinname
Fytaten	Noten Zaden Peulvruchten Volkoren granen en volkoren graanproducten	Fosfaten uit het fytaat binden het niet-heemijzer en vormen het om tot complexen die niet opneembaar meer zijn	Verlaagd	Noten, zaden, peulvruchten kunnen dienen als vleesvervanging Volkoren producten
Polyfenolen	Koffie# Cacao^ Rode wijn* (Kruiden)(thee)	Polyfenolen gaan een verbinding aan met niet-heem-ijzer en voorkomen op die manier de opname	Verlaagd	(Kruiden)thee is de voorkeursdrank bij maaltijden#^*
Calcium	Melk(producten)	Onbekend	Verlaagd?	Melk(producten) zijn een geschikte vleesvervanger

Koffie levert ook ijzer en kan om de ijzerinname minimaal te houden beter niet teveel gedronken worden.
^ Cacao bevat relatief veel ijzer en wordt ondanks de remmende werking van de polyfenolen afgeraden veel te gebruiken.
* Het opname versterkende effect van het in de wijn aanwezige alcohol en de hoeveelheid ijzer zal het remmende effect van de polyfenolen in de wijn overtreffen. Om die reden wordt geen wijn geadviseerd te drinken