



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

Rapport 279

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

Rapport 279

Colofon

TITEL

Voedingsadvies bij *HFE*-hemochromatose

TREFWOORDEN

HFE-hemochromatose, ijzerstapeling, voeding

KEYWORDS

HFE-hemochromatosis, iron overload, nutrition

OPDRACHTGEVER

Hemochromatose Vereniging Nederland, met medewerking van:

Philip de Sterke

Wilma Meerveld

Hillie Hegeman

Contactpersoon: Philip de Sterke, pdesterke@hotmail.com

PROJECTCOÖRDINATOR

Ir. Irene (I.M.G.) Gosselink (Plant Research International)

PROJECTUITVOERING

Gerdien (G.M.) van Doorn, MSc

Mailadres: gerdienvandoorn@hotmail.com

FINANCIËLE ONDERSTEUNING

Wageningen UR, Wetenschapswinkel

BEGELEIDINGSCOMMISSIE

Dr. Ir. Alida (A.) Melse-Boonstra, Departement Humane Voeding, Wageningen University

Dr. Ir. Hans (J.C.M.) Verhoef, Departement Dierwetenschappen, Wageningen University

FOTOVERANTWOORDING

De figuren zijn vervaardigd door de auteurs, tenzij anders aangegeven

LAY-OUT EN OMSLAGONTWERP

Hildebrand DTP, Wageningen

DRUK

Grafisch Service Centrum, Wageningen

BRONVERMELDING

Verspreiding van het rapport en overname van gedeelten eruit worden aangemoedigd, mits voorzien van deugdelijke bronvermelding

ISBN

978-90-8585-735-8

WAGENINGEN UR, WETENSCHAPSWINKEL

Rapportnummer 279

Voedingsadvies bij HFE-hemochromatose

Rapportnummer 279

Gerdien van Doorn, Wageningen, september 2011

Hemochromatose Vereniging Nederland

Met medewerking van: Philip de Sterke,
Wilma Meerveld en Hillie Hegeman
Postbus 252
2260 AG Leidschendam
www.hemochromatose.nl
info@hemochromatose.nl

De Hemochromatose Vereniging Nederland (HVN) behartigt de belangen van patiënten die geconfronteerd worden met hemochromatose (ijzerstapelingsziekte). De HVN zorgt voor informatie aan patiënten en hun behandelaars. De HVN organiseert regionale en landelijke contactbijeenkomsten voor patiënten met hemochromatose en hun familieleden, verzorgt telefonisch lotgenotencontact en zorgt voor mondelinge en schriftelijke informatievoorziening. De HVN geeft voorlichting over hemochromatose en daarmee samenhangende ziektebeelden aan huisartsen, medisch specialisten, ziekenhuizen en zorgverzekeraars. De HVN bevordert en ondersteunt wetenschappelijk onderzoek naar het opsporen en behandelen van hemochromatose.

Business Unit Agrosysteemkunde Plant Research International

Droevendaalsesteeg 1
6708 AP Wageningen
www.pri.wur.nl

Plant Research International is een onderzoeksinstituut voor strategisch en toepassingsgericht onderzoek. Het werkterrein loopt van DNA niveau tot concepten voor productiesystemen. Agrosysteemkunde staat voor duurzame agrarische productie en duurzaam land- en watergebruik met respect voor mens, milieu en natuur.

Departement Humane Voeding Wageningen University

Bomenweg 2
6703 HD Wageningen
<http://humannutrition.wur.nl>

De afdeling Humane Voeding verzorgt academisch onderwijs en verricht wetenschappelijk onderzoek naar de betekenis van voeding voor de gezondheid van de mens. Humane voeding bestudeert dit zowel op het niveau van de cel, het individu en de bevolking, zowel afzonderlijk als in hun onderlinge samenhang.

Inhoud

Voorwoord van de opdrachtgever	7
Voorwoord van de auteur	8
Samenvatting	9
Summary	11
1 Inleiding	13
2 Niet-voedingsgerelateerde factoren die de ijzerstatus beïnvloeden	15
3 Voedingsgerelateerde factoren die de ijzerstatus beïnvloeden	19
3.1 Native ijzer.....	19
3.1.1 Heem-ijzer.....	20
3.1.2 Niet-heem-ijzer.....	22
3.2 Niet-native ijzer.....	23
3.2.1 IJzer-verrijkte voedingsmiddelen.....	23
3.2.2 IJzer-bevattende voedingssupplementen.....	25
3.2.3 Gecontamineerd ijzer.....	26
3.3 Enhancers en inhibitors.....	26
3.3.1 Alcohol.....	26
3.3.2 Organische zuren.....	27
3.3.3 Factor 'X' in vlees.....	29
3.3.4 Fytaat (Fytinezuur).....	29
3.3.5 Polyfenolen.....	30
3.3.6 Calcium.....	31
3.3.7 Overig.....	32
3.3.8 Algehele conclusie.....	32
4. De rol van voeding bij de behandeling van HFE-hemochromatose	35
4.1 IJzerstapeling.....	35
4.1.1 Vermindering van aderlaten.....	35
4.1.2 Vermindering van ijzerinname.....	36
4.2 Comorbiditeiten.....	39
4.2.1 Dikkedarmkanker.....	39
4.2.2 Hart- en vaatziekten.....	39
4.2.3 Leverziekten.....	39
4.2.4 Infecties.....	39
5. Voedingsadvies bij HFE-hemochromatose	41
5.1 Groente.....	41
5.2 Fruit.....	41
5.3 Aardappelen, rijst, pasta, peulvruchten.....	41
5.4 Brood.....	42
5.5 Kaas en melk(producten).....	42
5.6 Vlees(waren), kip, vis, eieren, vleesvervangers.....	42
5.7 Bak-, braad- en frituurproducten, olie en halvarine.....	44
5.8 Dranken.....	44
5.9 Overig.....	44
6 Conclusies	47
7 Discussie	49
8 Aanbevelingen	53

Nawoord.....	54
Verklarende woordenlijst	55
Referenties	57
Bijlagen	61

Voorwoord van de opdrachtgever

Primaire hemochromatose is een erfelijke aandoening. Door deze aandoening wordt er teveel ijzer opgenomen uit de voeding waardoor er ijzerstapeling ontstaat.

Één van de meest gestelde vragen bij primaire hemochromatose is: “Welke invloed heeft voeding op de ijzerstapeling?”.

Het is een vraag waar niemand nog een goed antwoord op kon geven.

In ieder geval geen antwoord dat wereldwijd goed wetenschappelijk onderbouwd was.

Opmerkelijk, daar de aandoening vaak voorkomt. Weliswaar verborgen.

Onder reumatologische, diabetische en diverse andere (meestal vage klachten) zit de hemochromatose verborgen.

In de medische literatuur wordt vooral aandacht besteed aan het oplossen van de ijzerstapeling door middel van vele bloedafnamen, het zogenaamde aderlaten, en nauwelijks aan het voorkomen van de ijzerstapeling.

Het oplossen van de ijzerstapeling bestaat voornamelijk uit medische ingrepen. Het voorkomen van de ijzerstapeling door ervoor te zorgen dat je minder ijzer inneemt zou in de ogen van patiënten, een hele mooie oplossing zijn. Enerzijds pak je het probleem aan bij het begin en anderzijds geeft het je als patiënt de mogelijkheid om er zelf wat aan te doen.

We hebben natuurlijk ook bij artsen navraag gedaan over het effect van voeding op ijzerstapeling. De antwoorden die we kregen waren voor ons niet duidelijk genoeg. Wellicht stelden we de vraag aan de verkeerde personen. Artsen zijn immers niet gespecialiseerd in voeding.

De kennis bij het voedingscentrum over ijzer bleek ook beperkt en diëtisten vroegen ons vaak om advies. Deze vraag konden wij niet direct beantwoorden. En zeker geen antwoorden bieden die ook wetenschappelijk onderbouwd waren.

Toen we hoorden dat de Wetenschapswinkel Wageningen, in opdracht van patiënten, onderzoek zou kunnen doen naar voeding, was ons snel duidelijk dat we hier wel aan het goede adres waren. Doordat onze vraag serieus genomen werd bij de Wetenschapswinkel hebben wij als patiënt gevraagd onze prangende vraag te onderzoeken:

“Welke invloed heeft voeding op de opname van ijzer?”

Hillie Hegeman
Wilma Meerleveld
Philip de Sterke

Voorwoord van de auteur

‘Wat te doen met voeding bij hemochromatose?’ is een veel gestelde vraag. Dit blijkt bij het aanroeren van het onderwerp voeding bij hemochromatosepatiënten. Ook bij het zoeken naar informatie op het internet klinkt de roep om antwoord op de vraag. Om een tweetal patiënten te citeren:

“ik zie veel vragen maar waarom kan ik geen antwoorden terugvinden? ik zou graag meer info willen over ijzerarm dieet en erfelijkheidsproblemen die verhoogde ijzer-waarde veroorzaken”;
en

“mijn man en kinderen hebben de diagnose gekregen van hemochromatose. Ik lees hier veel nuttige vragen maar geen antwoorden..... Ben dringend op zoek naar goede lijst van ijzer arme voeding en voedingstips en recepten”.

Overigens zijn op het internet ook (goedbedoelde) adviezen over voeding bij hemochromatose te vinden. Een voorbeeld is de site ‘mens-en-gezondheid’. Hier wordt aangegeven dat *“bepaalde voedingsmiddelen (...) in verhouding meer ijzer bevatten dan andere, zoals (...) ontbijtgranen zoals cornflakes (...)”*. Daarnaast wordt er meerdere keren over een ‘ijzerarm dieet’ geschreven. Concreet geeft men hierbij aan niet meer ijzer dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (voedingsstof) van 18 mg ijzer, niet teveel vitamine C, geen alcohol en geen ijzer- en multi-vitamine-preparaten in te nemen. Verder is op ‘gezondheidsplein.nl’ te lezen dat je als hemochromatosepatiënt *“in principe elke dag 2 biefstukken kunt eten, als je er maar voor zorgt dat je vaak genoeg naar de bloedbank gaat om het ijzer weer af te voeren”*. Ook is daar te vinden dat een van de hemochromatosepatiënten *“spinazie beperkt tot 1 maal om de 3 weken”*, wordt er gewaarschuwd voor en geheld aan (grote) hoeveelheden ijzer die aan voedingsmiddelen zijn toegevoegd. Tevens staat er vermeld dat ijzer ook via het koken in gietijzeren potten en pannen (bijvoorbeeld een wok) kan worden ingenomen en wordt aangegeven dat aandacht nodig is voor de inname van voldoende vocht (exclusief koffie), vooral voor en na aderlaten. Een heel scala aan adviezen is dus voorhanden. Wat ontbreekt is de onderbouwing voor het opgestelde voedingsadvies bij hemochromatose.

Dit rapport beoogt een voedingsadvies te geven dat gegrond is op wat tot op heden bekend is over het effect van voeding op met name de ijzerstapeling bij HFE-hemochromatose. De reden dat de adviezen in principe alleen gelden voor de groep personen met HFE-genmutaties en toegespitst zijn op het minimaliseren van ijzerstapeling is dat naar het effect van voeding bij niet-HFE-geassocieerde ijzerstapeling weinig onderzoek gedaan is. Ook naar andere (dan ijzerstapeling) gerelateerde gezondheidsklachten bij HFE-hemochromatose is weinig onderzoek gedaan. Personen met HFE-genmutaties – diegene met een ijzerstapeling door een afwijking van het HFE-gen – vormen overigens de grootste groep hemochromatosepatiënten (>90%) en vandaar dat de adviezen bestemd zijn voor het grootste deel van de hemochromatosepatiënten. Op basis van het voedingsadvies kunnen patiënten zelf een weloverwogen keuze maken of en in hoeverre zij hun voeding aanpassen.

De opbouw van het verslag is als volgt: Om een en ander in te leiden wordt gestart met een schets van het huidige voedingsadvies bij HFE-hemochromatose en een beschrijving van factoren die naast voeding effect hebben op de ijzerstatus. Daarna worden onderzoeken naar de invloed van diverse voedingsfactoren op de ijzerstapeling beschreven. Uiteindelijk leidt de informatie met een beschouwing van de rol van voeding bij hemochromatose tot een concrete(r) advies. Het rapport besluit met een conclusie, discussie en aansluitende aanbevelingen voor nader onderzoek.

De bijlagen zijn divers van aard. Informatie over de fysiologie van het ijzermetabolisme in gezonde toestand en bij hemochromatose en over het de uitvoering van voedingsonderzoek is te vinden in respectievelijk bijlage I en II. Verder zijn resultaten van voedingsonderzoeken bij hemochromatose in tabellen na te slaan in bijlage III. Bijlage IV geeft een nadere beschouwing van ijzer-verrijkte voedingsmiddelen in Nederland. Een samenvatting van de belangrijkste informatie voor de patiënt is tot slot opgenomen in bijlage V.

In de tekst wordt naar de betreffende bijlage verwezen. Daarnaast wordt met een sterretje (**) verwezen naar de verklarende woordenlijst voor verheldering van bepaalde begrippen en afkortingen. Deze woordenlijst is te vinden aan het einde van het kerndocument.

Gerdien van Doorn

Samenvatting

Voor de erfelijke ziekte HFE-hemochromatose, waarbij ijzer zich in het lichaam stapelt, is aderlaten de standaard behandeling. Meestal worden wel enkele voedingsadviezen gegeven, maar deze zijn niet wetenschappelijk onderbouwd. Dit rapport beschrijft de huidige wetenschappelijke inzichten om tot een gefundeerd voedingsadvies te komen.

Voor de hoeveelheid ijzer die het lichaam opneemt uit de voeding bestaat een nauwgezet regelmechanisme. De opname is op daardoor afhankelijk van meerdere factoren, zoals de ijzerstatus en -behoefte en genetische factoren. Bij HFE-hemochromatose is de regulatie van de ijzeropname verstoort; er wordt meer ijzer getransporteerd uit de darm naar de bloedbaan. De mate waarin meer ijzer doorgevoerd wordt, hangt af van de genmutatie: homozygotie voor C282Y (C282Y/C282Y) en compound heterozygotie (C282Y/H63D) geven meer en H63D-homozygotie (H63D/H63D) en single heterozygotie (C282Y/wt of H63D/wt) minder aanleiding tot ijzerstapeling.

De totale hoeveelheid ijzer in de voeding heeft gevolgen voor de ijzerstapeling bij hemochromatosepatiënten, in ieder geval de C282Y-homozygoten. De mate waarin ijzer wordt opgenomen is echter ook afhankelijk van de vorm: heem-ijzer of niet-heem-ijzer. Heem-ijzer komt uitsluitend voor in vlees, kip en vis. Niet-heem-ijzer is ook afkomstig van plantaardige bronnen, en niet-cellulaire dierbronnen (ei en melkproducten). De twee vormen van ijzer kennen een verschillende manier van absorptie in de darm.

De opname van heem-ijzer kent door een ander absorptiemechanisme en door een relatief lage invloed van enhancers en inhibitors een hogere biobeschikbaarheid dan niet-heem-ijzer. Enhancers zijn voedingsstoffen die de opname van stoffen uit de voeding bevorderen. Alcohol, organische zuren (met name vitamine C) en (een nog onbekende factor in) vlees staan bekend als enhancers van de niet-heem-ijzeropname. Gebleken inhibitors – remmers van de opname van voedingsstoffen – van het niet-heem-ijzer zijn fytaat (fytinezuur), polyfenolen en calcium. Het totale effect op de ijzeropname van deze enhancers en inhibitors in de voeding is lastig vast te stellen en is geen optel- en aftreksom van de individuele effecten van de bevorderaars en remmers.

Een interessante vraag is wat het effect van voedingsveranderingen op het aantal noodzakelijke aderlatingen per tijdseenheid is. Door te kiezen voor voedingsmiddelen die relatief weinig ijzer bevatten, kan de totale ijzerinname aanzienlijk verminderen. Hoewel theoretisch benaderd – rekening houdend met de biobeschikbaarheid van de verschillende ijzervormen –, kan dit met relatief kleine aanpassingen minimaal een verschil van ruim twee aderlatingen per jaar geven. De volwaardigheid van voeding in de zin van het leveren van voldoende andere vitamines en mineralen kan (en moet) hierbij gewaarborgd blijven.

Naast het verminderen van het aantal aderlatingen kan voeding invloed hebben op het risico van comorbiditeiten bij HFE-hemochromatose, zoals dikkedarmkanker, hart- en vaatziekten, leverziekten en infectie met de bacterie *Vibrio vulnificus*.

Het advies voor een gezonde voeding van het Voedingscentrum is het uitgangspunt voor het voedingsadvies bij HFE-hemochromatose. Vandaar dat de aanbevolen hoeveelheden voedingsmiddelen gelijk zijn aan die voor de gehele Nederlandse bevolking. Een aantal specifieke adviezen zijn naast de aanbevelingen wel te geven: Consumptie van (rood en/of orgaan-) vlees is af te raden, omdat dit een grote bijdrage levert aan de totale ijzeropname. Niet-ijzer-verrijkte alternatieven voor vlees, waaronder expliciet tweemaal per week (vette) vis, zijn een prima alternatief voor vlees. Fruit en (vitamine C-rijke) -dranken kunnen het best zonder ijzer-bevattende voeding – bijvoorbeeld tussen de maaltijden door – genuttigd worden. Consumptie van alcohol geeft aanleiding tot meerdere gezondheidsrisico's en dient vandaar vermeden te worden.

Hoewel er nog geen overtuigend bewijs is dat verrijking van voedingsmiddelen met ijzer een nadelig effect heeft op de ijzerstatus van HFE-hemochromatose patiënten, wordt gebruik op rationele gronden ontraden. Ook het slikken van ijzer- en vitamine C-bevattende voedingssupplementen wordt afgeraden. De ijzer-verrijkte voedingsmiddelen en ijzer-bevattende voedingssupplementen zijn ook een 'bedreiging' voor dragers van HFE-genmutaties. Het is te verwachten dat bij consumptie van deze producten de ziekte bij hen op jongere leeftijd manifest zal worden.

Summary

The standard treatment for hemochromatosis, a genetic disease in which too much iron in the body is absorbed, is phlebotomy. Usually some dietary advice is given but this is not scientifically substantiated. This report discusses the current scientific knowledge to create founded nutritional advice.

For the amount of iron the body absorbs from food there is a rigorous control mechanism. The absorption is therefore dependent on several factors such as iron status and needs and also genetic factors. In *HFE*-hemochromatosis the regulation of iron absorption is disrupted so more iron is transported from the intestine into the bloodstream. The extent to which more iron is passed through depends on the gene mutation: homozygosity for C282Y (C282Y/C282Y) and compound heterozygosity (C282Y/H63D) give more, H63D homozygosity (H63D/H63D) and single heterozygosity (C282Y/wt or H63D/wt) reduces the potential for iron overload.

The total amount of iron in the diet affects the iron overload in hemochromatosis patients, at least for C282Y homozygotes. Besides the total amount of iron in the diet, the type of iron in the diet should be taken into account: heme iron and non-heme iron. Heme iron is only found in meat. Non-heme iron also comes from plant sources and non-cellular animal sources (egg and milk products). The two forms of iron have a different kind of absorption in the intestines. Heme iron has a higher bioavailability than non-heme iron because of a different absorption mechanism and a relatively low influence of enhancers and inhibitors. Enhancers are nutrients that promote iron absorption from food. Alcohol, organic acids (especially vitamin C) and (an unknown factor in) meat are known as enhancers of the non heme iron absorption. Proven inhibitors of non-heme iron are phytate (phytic acid), polyphenols and calcium. The total effect on iron uptake of the enhancers and inhibitors in the diet is difficult to determine and is not an addition and subtraction of the individual impact.

An important question, when it comes to the role of diet in the treatment of *HFE*-hemochromatosis, is how much bloodletting may be omitted if the diet is adjusted. By choosing foods that contain relatively little iron, the total iron intake can be significantly reduced. Theoretically – taking into account the bioavailability of the different forms of iron - this could reduce the number of phlebotomies with relatively minor adjustments by at least two per year. The completeness of the diet in the sense of providing sufficient other vitamins and minerals can (and should) be safeguarded.

In addition to reducing the number of phlebotomies, nutrition may affect comorbidities in *HFE*-hemochromatosis like colorectal cancer, cardiovascular and vascular diseases, liver diseases and infection with the bacterium *Vibrio vulnificus*.

For the overall dietary advice in *HFE*-hemochromatosis the rules for a healthy diet prepared by the Dutch Nutrition Center is the starting point. Therefore, the recommended amounts of fruits, vegetables, potatoes, bread, cheese and milk are the same as they are for the general population. Some specific recommendations, in addition to the general recommendations, can be given: consumption of (red and/or organ) meats is not recommended, because this is a major contributor to the total iron uptake. Non iron-fortified meat substitutes, including explicitly twice a week (oily) fish are a great alternative to meat. Fruit and (vitamin C-rich)-drinks are best consumed with non-iron-containing foods (for example between meals). Consumption of alcohol leads to multiple health risks and should therefore be avoided.

While there is no convincing evidence that iron fortification of foods has a detrimental effect on the iron status of *HFE*-hemochromatosis patients, the use is discouraged on rational grounds. Taking iron and vitamin C-containing supplements is also not recommended. Iron-fortified foods and iron-containing supplements are also a 'threat' to carriers of *HFE*-gene mutations. It is expected that consumption of these products will manifest their disease at a younger age.

1 Inleiding

Hemochromatose is een ziekte waarbij het ijzermetabolisme is verstoord. Deze verstoring is ook aanwezig in de darmcellen, waar meer ijzer uit de voeding wordt opgenomen en/of doorgevoerd¹ dan noodzakelijk is. Met een voedingsadvies zullen hemochromatosepatiënten dus wellicht ‘geholpen’ zijn. Voeding is echter op dit moment geen standaard onderdeel van de behandeling van hemochromatose.

Theoretisch beschouwd kan stapeling van ijzer worden voorkomen als geen ijzer wordt ingenomen. Een kleine hoeveelheid ijzer is echter nodig ter compensatie van de dagelijkse verliezen via bijvoorbeeld ontlasting en huid. Zo wordt een ijzertekort, vaak leidend tot ijzergebreksanemie – ook wel bloedarmoede genoemd – voorkomen. Het is overigens onvermijdelijk om ijzer in te nemen omdat bijna alle voedingsmiddelen de voedingsstof bevatten. Ijzer maakt ook deel uit van voedingsmiddelen die als basis dienen voor een gezonde voeding. Een dieet dat geen ijzer levert is dan ook onvolwaardigheid; het schiet tekort in de voorziening van energie en/of vitamines en/of andere mineralen, stoffen die nodig zijn om de gezondheid te waarborgen. Wel kan de hoeveelheid ijzer die ingenomen wordt, beperkt worden door vooral producten met een lage ijzerconcentratie te kiezen.

De opname van ijzer verschilt per soort en vorm en is afhankelijk van de aanwezigheid van andere voedingsstoffen. De ijzersoorten die te onderscheiden zijn in de voeding zijn het heem- en het niet-heem-ijzer. Beide vormen kennen een eigen manier van ‘verwerking’ in het lichaam, met als gevolg een verschillende mate van opname. Naast het ijzer dat zich van nature in de voeding – het native ijzer – bevindt, wordt ijzer toegevoegd aan voedingsmiddelen en -supplementen. Ook dit ijzer kent – afhankelijk van de vorm – een uiteenlopende opnamegraad. Andere voedingsstoffen oefenen ook invloed uit op de ijzeropname. Ze kunnen de opname verbeteren of verslechteren. Door te letten op zowel de hoeveelheid, het soort en de vorm ijzer en de overige stoffen in de voeding kan mogelijk invloed uitgeoefend worden op de ijzerstapeling in het lichaam.

Het voedingsadvies dat aan patiënten gegeven wordt tijdens de onderhoudsfase² is in het algemeen geheel vrijblijvend. Aderlaten wordt als gemakkelijke en vanzelfsprekende behandelingsmethode voorgesteld; het volgen van een dieet wordt vergeleken bij aderlaten als minder effectief [3] of efficiënt [4] beschouwd. De werkgroep Erfelijke hemochromatose die “evidence-based richtlijnen opstelde voor de diagnose en behandeling van erfelijke hemochromatose volgens de werkwijze van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO” merkte op dat er onduidelijkheid is over het voordeel van dieetadviezen. Zij gaf ook aan dat minder ijzer “zeker beter” is, maar trok in twijfel of een eventuele afname in de frequentie van aderlaten, opweegt tegen de verminderde kwaliteit van leven die het volgen van een dieet met zich mee zou kunnen brengen [5]. De voorzichtigheid waarmee het bestaande voedingsadvies beschreven wordt, is een logisch gevolg van deze twijfelachtige houding.

Enige dieetrichtlijnen worden in uiteenlopende mate gegeven. Een gezond voedingspatroon wordt door de European Association of the Study of the Liver aangeprezen boven beperking van een overmatige ijzerinname via de voeding [6]. Ook wordt in de richtlijn van deze organisatie aangehaald dat alcoholconsumptie bij hemochromatose de leverschade kan verergeren en de absorptie* van ijzer kan verhogen. Een advies ontbreekt echter. Dit ontbreekt ook vaak in Nederlandstalig voorlichtingsmateriaal, voor zowel artsen [7] als patiënten [8], waar het gaat om de behandeling van hemochromatose. Toch wordt de alcoholinname ook vermeld in andere informatiebronnen voor beide doelgroepen [3] [5]. Ook wordt het gebruik van voedingssupplementen die (ook) ijzer [3] en/of (een hoge dosis) vitamine C bevatten [3] [6] afgeraden. Verder worden het drinken van (zwarte) thee tijdens de maaltijd en de inname van veel (rood) vlees aangehaald [3] [5].

1 De ijzeropname van voeding in het lichaam verloopt in twee stappen. Meer hierover is te vinden in bijlage II.

2 De behandeling van hemochromatose is onder te verdelen in een depletie- en onderhoudsfase. De depletiefase* omvat de periode van frequente – wekelijkse tot maandelijke – aderlatingen om de grootste hoeveelheid gestapeld ijzer te verwijderen. Tijdens de onderhoudsfase wordt de hoeveelheid ijzer verwijderd die tussen twee aderlatingen is gestapeld.

Vanuit de vraag welke invloed voeding heeft op de ijzerstapeling van hemochromatosepatiënten, worden in het navolgende deel diverse onderzoeken bediscussieerd om te komen tot een voedingsadvies.

2 Niet-voedingsgerelateerde factoren die de ijzerstatus beïnvloeden

Het ijzer dat we met de voeding innemen wordt niet volledig opgenomen. Enerzijds is deze onvolledige opname het gevolg van de biobeschikbaarheid* van ijzer. Anderzijds zorgt het lichaam in een gezonde situatie voor een nauwgezette regulatie van de absorptie* van ijzer om te voorzien in de behoefte. Grote fluctuaties in de ijzerinname gedurende de dag en opeenvolgende dagen zullen dan ook niet zomaar tot gezondheidsproblemen leiden. De mate van ijzeropname is dus afhankelijk van meerdere factoren (Verklaring 1, pagina 15). Dier-studies suggereren dat er een complex systeem – met een nauwe samenhang tussen de ijzerstatus en -behoefte, genetische factoren en de voeding – bestaat om de opname in het maagdarmkanaal te reguleren [9].

Verklaring 1 Opname van voedingsstoffen

De hoeveelheid die van een voedingsstof in het lichaam wordt opgenomen, is afhankelijk van factoren die met de stof en het lichaam verband houden. Professor West van Wageningen University omsloot deze factoren met het begrip SLAMENGHI. Hiermee kan de biobeschikbaarheid* van een voedingsstof worden omschreven: “het deel van de ingenomen stof die voor het lichaam beschikbaar is voor gebruik voor de normale fysiologische functies of voor opslag” [1]. De letters van het woord staan voor de afzonderlijke begrippen Species, Linkages at the molecular level, Amount consumed in a meal, Matrix, Effectors of absorption and bioconversion, Nutrient status of the host, Genetic factors, Host-related factors, Interactions among all variables [1]. Specifiek voor ijzer kan dit letterlijk ('figuurlijk') 'vertaald' worden naar:

- Soort: ferrous, ferric
- Verbindingen op moleculair niveau: heem-, niet-heem-ijzer
- Hoeveelheid ijzer per eetmoment
- Matrix (voedselstructuur; bijvoorbeeld het voorkomen van ijzer in de kiem van granen)
- Beïnvloeders van de ijzer-absorptie*(enhancers* en inhibitors*) en omvorming
- IJzerstatus
- Genetische factoren (gen-mutatie(s) voor genen betrokken bij de ijzeropname)
- Persoonsgerelateerde factoren (bijvoorbeeld ijzer-behoefte, beïnvloedt door bijvoorbeeld zwangerschap)
- Interacties tussen de variabelen (n.v.t.)

Het staat onomstotelijk vast dat de ijzerstatus leidt tot verschillen in de ijzeropname. Om de ijzer-waarden in het lichaam op peil te houden, lijkt het lichaam 'uitgerust' te zijn met een feedbackmechanisme [10]. Al met al geldt: hoe lager de ijzerstatus en/of hoe hoger de behoefte van een persoon, hoe hoger de efficiëntie van de absorptie* en omgekeerd [11] [12]. Dit houdt verband met het hormoon hepcidine, het hormoon³ dat waarschijnlijk een sleutelrol vervult bij het in balans houden van de ijzerstatus van het lichaam⁴ [14]. Eén onderdeel daarvan is beïnvloeding van het ferroportine⁵, een transport-eiwit⁶ op de darm dat de doorvoer van ijzer naar de bloedbaan reguleert [13] [15] (Figuur 1, pagina 16). Hoe hoger de serum-ferritine-waarde⁷, hoe hoger de serum-hepcidine-waarde⁸, hoe lager de absorptie* van ijzer [16]. (Meer informatie is te lezen in bijlage I.) Het vermoeden bestond dat het feedbacksysteem expliciet vanaf een serum-ferritine van 60 µg/l in werking zou treden [11]. Aangezien onderzoek ook wees op 'setpoint'-waarden

3 Een stof die door een klier wordt afgescheiden en een bepaald effect veroorzaakt in het lichaam.

4 Hiermee wordt bedoeld op de totale hoeveelheid ijzer in het lichaam. In de praktijk wordt deze meestal afgeleid van de ferritine-waarde in het serum (een deel van het bloed) [13], zie voetnoot 7.

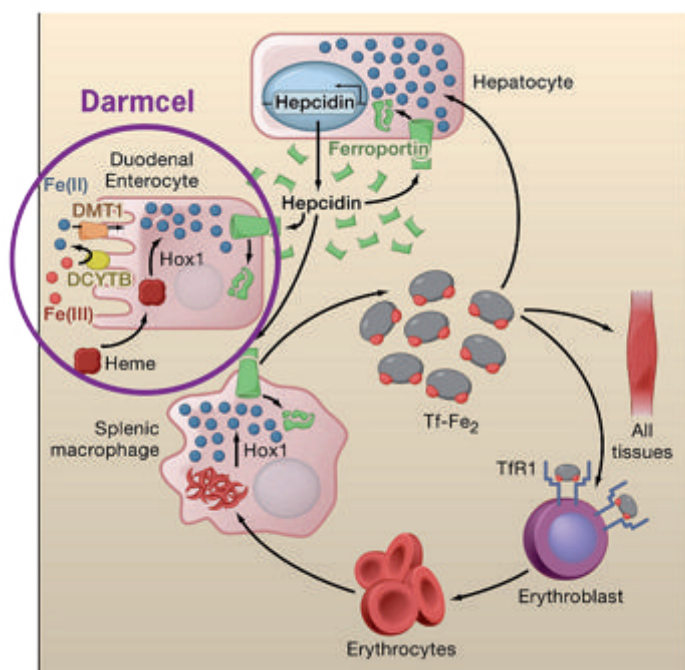
5 Het transport-eiwit dat ijzer van in de cel buiten de cel brengt.

6 Een eiwit-deeltje dat andere stoffen in of uit de cel transporteert.

7 De hoeveelheid ferritine in het serum (een deel van het bloed), dat een goede afspiegeling blijkt te zijn van de ijzervoorraad in het lichaam [13].

8 De hoeveelheid hepcidine in het serum (een deel van het bloed).

van 14 tot 350 µg/l [17] en omdat de gemiddelde serum-ferritine-concentratie van de algehele bevolking hoger is dan 60 µg/l [12]⁹, staat de 'omslagwaarde' van 60 à 70 µg/l ter discussie.



Figuur 1: Overzicht ijzermetabolisme [2].

Bekend is ook dat genetische afwijkingen een rol spelen bij de ijzeropname (Verklaring 2, pagina 17). Bij afwijking(en) in het HFE-gen* werkt het feedbacksysteem minder goed. Het gen regelt namelijk de aanmaak van het HFE-eiwit*, dat weer verband houdt met de aanmaak van het hepcidine [19]. Door de lagere productie van het HFE-eiwit* en vandaar het hepcidine wordt meer ijzer vanuit de darmcel naar de bloedbaan getransporteerd. Vermoedelijk werkt het feedbackmechanisme nog wel bij hemochromatose [20], maar kent dit een veel hogere 'afstelling' [21] [22].

In hoeverre het regelmechanisme nog werkzaam is, verschilt waarschijnlijk per genmutatie [23] [24]. Homozygotie voor de C282Y (C282Y/C282Y) en compound heterozygotie (C282Y/H63D) geven meer en H63D-homozygotie (H63D/H63D) en single heterozygotie (C282Y/wt of H63D/wt) minder aanleiding voor ijzerstapeling [25]. (Personen met de 'mildere' vormen worden vaak niet eens gediagnosticeerd met hemochromatose, omdat de hoeveelheid ijzer die zich in de loop van de levensjaren stapelt niet dusdanig veel is dat het klachten geeft.) Of en in welke mate de genmutatie S65C en andere in het verleden verdachte (combinaties van) mutaties ook een bijdrage leveren aan de ijzerstapeling is twijfelachtig [13] [19] [26].

Naast de genmutatie en ijzerstatus beïnvloeden meer factoren de ijzeropname in het lichaam. Zo verliezen vrouwen bij de menstruatie en zwangerschappen bloed – en daarmee hemoglobine¹⁰ en vandaar ijzer. Dit geeft een verschil in ijzerstapeling tussen mannen en vrouwen in de vruchtbare periode [18] [27]. Ook hebben ontstekings-activiteit, medicijngebruik en het metabool syndroom¹¹ en/of de Body Mass Index* effect op de ijzerstapeling [12, 13]. Al deze omstandigheden geven dan ook verschillen ten aanzien van de hoeveelheid ijzer die wordt opgenomen bij personen met hemochromatose. Schattingen lopen uiteen van 3 tot zelfs 10 mg ijzeropname per dag, tegen een normale opname van 1 mg per dag bij personen zonder een ijzertekort of -overschot [28] [29].

9 De normaalwaarden voor serum-ferritine verschillen per laboratorium. In het algemeen worden voor mannen en vrouwen waarden van 15-320 µg/l en 6-155 µg/l respectievelijk aangehouden [18].

10 Een ijzer-bevattend, rood gekleurd eiwit-deeltje in de rode bloedcellen, dat zuurstof kan binden.

11 Een combinatie van frequent voorkomende afwijkingen van bloeddruk (hypertentie), bloedglucosewaarde (diabetes mellitus, ook wel suikerziekte genoemd), cholesterolgehalte (hypercholesterolemie), overgewicht en hiermee vaak samengaande proteinurie (verhoogde eiwit-afscheiding in de urine).

Verklaring 2 *HFE*-mutaties

Hemochromatose kent genetisch beschouwd verschillende vormen. De verschillende vormen geven in het algemeen aanleiding tot meer of minder ijzerstapeling en vandaar uiting van de ziekte. De afwijkingen in het *HFE*-gen* die op dit moment bekend zijn, zijn C282Y, H63D en S65C. (De letters verwijzen naar aminozuren die vervangen zijn, de cijfers naar de plaats in het *HFE*-eiwit* waar een ander aminozuur wordt ingebouwd.) De mutaties kunnen in verschillende samenstellingen voorkomen: (De genetische informatie is opgeslagen in chromosomen, die in tweetallen voorkomen, omdat beide ouders één gen bij de bevruchting leveren.)

- homozygotie: dezelfde genetische afwijking op beide chromosomen
 - C282Y/C282Y
 - H63D/H63D
 - S65C/S65C
- heterozygotie: één genetische afwijking komt op één van de chromosomen
 - C282Y/wt
 - H63D/wt
 - S65C/wt
- compound heterozygotie: verschillende genetische afwijkingen op beide chromosomen
 - C282Y/H63D
 - H63D/S65C
 - S65C/C282Y

Indien geen afwijking op de beide chromosomen voorkomt, wordt dit aangegeven als wt/wt.

3 Voedingsgerelateerde factoren die de ijzerstatus beïnvloeden

In het volgende gedeelte staan voedingsstoffen centraal. Deze worden in verband gebracht met voedingsmiddelen die rijk zijn aan de stof. Eerst wordt de opname van diverse ijzersoorten (aan de afkomst gerelateerde groepen: native en niet-native) en -vormen behandeld, vervolgens de enhancers* en inhibitors* van de ijzeropname. Onder het kopje 'mechanisme' wordt beschreven wat over de invloed van de specifieke voedingsfactor op het ijzermetabolisme bekend is. Vervolgens worden resultaten van onderzoeken met achtereenvolgend hemochromatosepatiënten en personen zonder hemochromatose beschreven. De onderzoeken worden veelal verdeeld in experimentele en observationele studies. In bijlage II worden de verschillen tussen deze onderzoeken nader toegelicht. Verder zijn van de methoden, resultaten en conclusies van de vermelde voedingsonderzoeken bij hemochromatose te vinden in bijlage III.

Uit de onderzoeken naar het effect van voeding bij hemochromatose blijkt dat de laatste jaren vooral via observationeel onderzoek* aandacht geweest is voor de (voedings)factoren die tot de uiting van hemochromatose leiden. Sinds 2005 zijn geen experimentele studies* meer verricht. (Medio 2011 wordt mogelijk een onderzoek gestart [Dr. K. Allen, The Royal Children's Hospital, Australia; persoonlijke communicatie]. De onderzoeken daarvoor stammen voornamelijk uit de tijd dat plaatsbepaling van de mutatie op het HFE-gen* (en dus vaststelling van de hemochromatosevorm) nog niet mogelijk was (voor 1996).

3.1 Native ijzer

Het ijzer dat zich van nature in de voeding bevindt, wordt aangeduid met 'native ijzer'. Van dit ijzer zijn twee vormen te onderscheiden: heem- en niet-heem-ijzer. Heem-ijzer is alleen te vinden in gevogelte, vis en vlees, en de daarvan afgeleide producten. Niet-heem-ijzer is breed vertegenwoordigd in dierlijk en plantaardig voedsel. Het is bij onderzoek naar de ijzeropname van belang om deze twee vormen te scheiden, omdat de biobeschikbaarheid* tussen beide vormen verschilt door een andere route van opname; heem-ijzer wordt voor 15-35% [14] [30] en niet-heem-ijzer voor 5-15% [10] [11] opgenomen. (Meer achtergrondinformatie over de ijzeropname is te lezen in bijlage I). Daarnaast lijkt ook de mate waarin de ijzeropname afneemt afhankelijk te zijn van de ijzervorm.

Mechanisme

Bij een defect aan het systeem voor de opname van ijzer zal het ijzer in de voeding een bijdrage leveren aan de ijzerstapeling. Hoe minder er van ingenomen wordt, hoe minder opgenomen kan worden. Deze 'logica' gaat niet op bij personen zonder aandoening van het ijzermetabolisme. In ieder geval niet vanwege het sterk regulerende effect van hepcidine, gerelateerd aan de ijzerstatus en de -behoefte. Daarnaast is het lichaam uitgerust met een zogenaamd 'mucosal block effect'. Dit begrip geeft de invloed op de opname op darmniveau aan: door verandering van het darmslijmvlies kan de absorptie* van ijzer korte tijd na een hoge dosis ijzer lager zijn dan die op een later tijdstip [31]. Of dit alleen geldt voor één ijzervorm (heem- of niet-heem-ijzer) en of – en zo ja in hoeverre – hepcidine bij dit mechanisme betrokken is – en vandaar of dit systeem ook nog werkzaam is bij HFE-hemochromatosepatiënten – is onbekend.

Effect in de praktijk

Een van de eerste onderzoeksgroepen die onderzoek deed naar de ijzeropname bij hemochromatosepatiënten was die van Walters [20]. Zij vonden inderdaad een hogere absorptie* van ijzer bij personen met hemochromatose vergeleken bij personen zonder bij blootstelling aan een hogere dosis ijzer [20]. Hoewel de genetische achtergronden van de personen bij dit onderzoek

(uitgevoerd in 1975) onbekend waren¹², is het aannemelijk dat de hemochromatosepatiënten voornamelijk C282Y-homozygote personen waren. De resultaten bij personen die heterozygoot zijn voor de genmutatie C282Y zijn tegenstrijdig; de ene onderzoeksgroep vond wel [32], een andere onderzoeksgroep vond geen [30] verschil in de ijzeropname van een maaltijd.

Ook studies met personen zonder een defect in het ijzermetabolisme wijzen op een positieve relatie tussen de serum-ferritine-waarde en de totale ijzerinname [25] [33] en consumptie van ijzer-rijke producten zoals lever en paté [34].

Conclusie

De totale ijzerinname heeft gevolgen voor de totale ijzerstapeling bij hemochromatosepatiënten, in ieder geval voor C282Y-homozygoten.

3.1.1 Heem-ijzer

Heem-ijzer heeft in het algemeen een relatief groot aandeel in de voorziening van de ijzer-behoefte. Vlees, kip en vis zijn de enige producten die heem-ijzer leveren. De bijdrage aan de totale ijzerinname van heem-ijzer ligt voor niet-vegetariërs tussen de 10 en 15% [14]. Het heem-ijzer draagt door de hoge biobeschikbaarheid* echter (meer dan) 40% bij aan de totale ijzeropname [14]. Vooral rode vleessoorten zijn heem-ijzer-rijk; het bevat meer dan 1.5 mg heem-ijzer per 100 gram bereid product [35]. Een even groot bereid stuk kip levert daarentegen 0.2 mg heem-ijzer [35]. Omdat heem-ijzer uitsluitend in vlees te vinden is, kunnen ook studies waarbij de relatie naar de vleesinname en ijzerstatus meegenomen worden bij de beoordeling van een mogelijke relatie tussen heem-ijzerinname en de ijzerstatus bij hemochromatose.

Mechanisme

Dat heem-ijzer een hoge biobeschikbaarheid* heeft, is te verklaren doordat 1) heem-ijzer in tegenstelling tot niet-heem-ijzer 'direct' de darmwand kan passeren en vandaar wordt opgenomen [10] en 2) doordat heem-ijzer minder 'gevangen' wordt door andere stoffen [36]. (Meer achtergrondinformatie is te vinden in bijlage I.)

Effect in de praktijk

Diverse absorptie-studies* geven aan dat de opname van heem-ijzer bij mensen met, in vergelijking met personen zonder HFE-gen*-defecten, een hogere opname kennen: Zowel Bezwoda et al. [21], Hunt en Zeng [30] als Lynch et al. [32] kwamen uit op een hoger absorptie*-percentage, hoewel het verschil tussen de groep hemochromatosepatiënten en de controlegroep* niet altijd statistisch significant* was. Lynch et al. [32] berekenden een gelijke opname tussen (idiopathische*) hemochromatosepatiënten en de controlegroep* bij een serum-ferritine-waarde van 50 µg/l en vond geen correlatie tussen de heem-ijzeropname en de serum-ferritine-waarden bij hemochromatosepatiënten. Meerdere onderzoekers onderzochten het eventuele verschil in opname van heem-ijzer bij een met ijzer-verrijkte maaltijd en vonden geen verschil tussen de controlegroep* en de mensen met C282Y/wt-hemochromatose [30] [37]. Hunt en Zeng [30] vonden echter wel een correlatie tussen de heem-ijzeropname en de serum-ferritine-waarde. Sommige van de hiervoor vermelde en andere [23] onderzoekers vonden ook een positieve relatie tussen de heem-ijzerinname en de serum-ferritine-waarde bij hemochromatosepatiënten, wat een hogere opname indiceert.

Observationele studies geven, evenals de experimentele studies*, geen keiharde verbanden tussen de heem-ijzerinname en serum-ferritine-waarden: Van der A et al. [25] splitsten de heem-ijzerinname op in drie categorieën en deelden ook het risico van ijzerstapeling op grond van de HFE-mutatie (Verklaring 2 HFE-mutaties, pagina 17) op in drie groepen, namelijk: geen, klein en groot. Ze kwamen bij de laagste categorie van inname (0.00-1.42 mg per dag) uit op een statistisch significant* verschil voor het effect van de inname van heem-ijzer op de serum-ferritine-waarden voor de groepen met een kleine (C282Y/wt, H63D/wt en H63D/H63D) en een grote kans (C282Y/H63D en C282Y/C282Y) op ijzerstapeling in vergelijking tot de groep zonder risico. Daarnaast leek bij een hoge inname van heem-ijzer een associatie te bestaan tussen de 'groot risico op ijzerstapelingsgroep' en de serum-ferritine-waarden van personen boven de 50

12 Sinds 1996 is het mogelijk de genmutatie voor HFE-hemochromatose te bepalen. Voor die tijd werd de persoon met een (te) hoog serum-ferritine-waarde 'verdacht' van hemochromatose, zogenaamd 'idiopathische' hemochromatose.

jaar [25]. In de studie van Cade et al. [34] en Greenwood et al. [38] (dezelfde onderzoeksgroep) was het effect van heem-ijzerinname op de serum-ferritine-waarde enkel voor de C282Y/C282Y-groep dusdanig dat dit als een statistisch significant* verschil tussen deze groep en de groep zonder genetische mutaties aangemerkt kon worden. Greenwood et al. [38] berekenden dat het effect van heem-ijzerinname op de serum-ferritine-waarde tweemaal zo groot was voor de C282Y-homozygoten als voor andere groepen.

Een aantal observationele onderzoeken hebben het effect van vleesinname op de serum-ferritine-waarde onderzocht. De inname van rood vlees bleek in meerdere onderzoeken niet statistisch significant* verschillende serum-ferritine-waarden te geven voor groepen met en zonder mutatie van het HFE-gen* [9] [39] [40]. Rossi et al. [39] vonden echter – hoewel het verschil niet statistisch significant* was – hogere serum-ferritine-waarden voor mannen met C282Y/wt die dagelijks vlees aten (circa 15% hoger dan bij personen zonder een mutatie). Allen et al. [41] beschreven een soortgelijk resultaat: in de 'C282Y/C282Y-groep' met verhoogde serum-ferritine waren meer mannen en vrouwen met 'vleesconsumptie van meer dan vier dagen per week' dan in de groep met normale serum-ferritine-waarden.

De absorptie-studies* wijzen voor personen zonder HFE-gen*-mutatie op een zwakke tot afwezige samenhang tussen de heem-ijzerinname en de serum-ferritine-waarde. Evenals voor hemochromatosepatiënten bleek uit experimentele studies* de inname van heem-ijzer statistisch beschouwd niet geassocieerd te zijn met de ijzerstatus [30] [37]. Andersom was een stijging van de serum-ferritine-waarden bij personen zonder hemochromatose bij gebruik van een maaltijd met hoge biobeschikbaarheid* van ijzer, een ijzer-verrijkte maaltijd en supplementen niet te verklaren met een hogere heem-ijzeropname [10] [32] [42]; de bijdrage van het niet-heem-ijzer aan de opname steeg. Waarschijnlijk blijft de opname van beide ijzervormen gelijk bij serum-ferritine-waarden tot circa 10 µg/l (opnamepercentage van circa 50%) [42] en neemt deze daarna voor beide ijzervormen af, zij het dat die vermindering minder groot is voor heem- dan voor niet-heem-ijzer [43].

In veel observationele studies zijn bij personen zonder hemochromatose wel relaties gevonden tussen de heem-ijzerinname en serum-ferritine-waarden. Zo bleek dit verband te bestaan bij vrouwen [25] [33] [34] [38] en ouderen met een adequate ijzerstatus [44]. Aranda et al. [45] vonden als enige geen effect. Fleming et al. [44] en Greenwood [38] berekenden voor iedere inname van 1 mg heem-ijzer per dag een toename van de serum-ferritine-waarde van 46% en 41% respectievelijk.

Evenwel zijn voor de vleesinname van de algehele populatie in observationele studies statistisch significante* relaties gevonden tussen de vleesinname (zowel rood als wit) en de serum-ferritine-waarden [9] [33] [34] [39] [46]. Ook de inname van vis en kip zijn mogelijk gerelateerd aan de ijzerstatus [33]. Verder bevestigt de gemiddeld lagere serum-ferritine-waarde van vegetariërs de relatie tussen vleesinname en de serum-ferritine-waarde [33].

Conclusie en discussie

Hoewel er veel kanttekeningen geplaatst kunnen worden bij de onderzoeken (zie bijlage III, kolom 'Conclusie + opmerkingen'), kan geconcludeerd worden dat de heem-ijzeropname weinig – en in verhouding tot niet-heem-ijzer minder – beïnvloed wordt door de ijzerstatus. Ideeën over de 'doorvoer' van (een deel van het) heem-ijzer [36] ondersteunen deze notie.

In hoeverre een verminderde gevoeligheid voor de al betrekkelijk hoge opname van heem-ijzer (te wijten aan de hoge biobeschikbaarheid*) bij hogere serum-ferritine-waarden ook voor hemochromatosepatiënten opgaat is niet met veel zekerheid te stellen op grond van de onderzoeken. Hoewel blijkt dat de heem-ijzeropname relatief hoger is dan die bij personen zonder genetische mutaties van het HFE-gen*, is dit niet aan te geven, omdat in de onderzoeken waarbij het absorptie*-percentage werd berekend de serum-ferritine-waarden onder de 40 µg/l lagen [21] [30]. Bij relatief lage serum-ferritine-waarden voor hemochromatosepatiënten bedraagt de opname van heem-ijzer circa 35% [21] [30].

De resultaten voor de samenhang van de heem-ijzerinname en serum-ferritine-waarden in observationele onderzoeken zijn redelijk voor de hand liggend. Vlees vergroot de niet-heem-ijzeropname

(zie 3.3.3 'Factor 'X' in vlees', pagina 29) en in observationeel onderzoek* kan dit niet worden gemeten. (Alleen het verband tussen de vleesinname en de serum-ferritine-waarden kan worden vastgesteld.) Bij personen met een gezonde ijzerhuishouding werd in observationeel onderzoek een relatie tussen de heem-ijzerinname (en vlees) en de serum-ferritine-waarden gevonden. Dat deze niet bij hemochromatosepatiënten gevonden werd, kan onder meer te maken hebben met de onderzoekspopulatie en de gebruikte methoden (zie bijlage III, tabel 'Effecten van voedingsstoffen en -middelen op de ijzerstatus, gevonden in observationele studies', kolom 'Conclusie en opmerkingen'). Omdat het gangbaar is om heem-ijzer alleen via vlees in te nemen, is het goed om het 'enhancer'-effect van vlees mee te nemen en de invloed van vlees in plaats van alleen heem-ijzer op de serum-ferritine-waarden te bezien.

Het is op grond van bovenstaande te verwachten dat de vleesinname (waaronder het heem-ijzer) relatief veel bijdraagt aan de totale ijzerstatus bij hemochromatosepatiënten. Een advies voor beperking van de vleesinname bij HFE-hemochromatose om zo de ijzeropname te beperken is dan ook op zijn plaats. De groep personen die het meeste ijzer stapelt – mannen en niet-menstruerende vrouwen met de homozygotie van C282Y en compound heterozygotie C282Y/H63D – zullen het meeste baat hebben bij vermindering van de vleesinname.

3.1.2 Niet-heem-ijzer

Tot niet-heem-ijzer behoort al het ijzer afkomstig van plantaardige en niet-cellulaire dierbronnen (zoals ei en melkproducten) en ongeveer de helft van het ijzer in vlees, vis en kip [47].

Mechanisme

De opname van niet-heem-ijzer in de darmcel is onder te verdelen in meerdere stappen. Voor zover bekend is één transport-eiwit* bekend. Die transportcel kan echter alleen een specifieke vorm van ijzer – een 'ferrous'-deeltje – opnemen [36] [48]. Vandaar dat het ijzer dat nog niet 'ferrous' is – het meeste niet-heem-ijzer in de voeding –, omgevormd moet worden tot 'ferrous'. Bepaalde omstandigheden beïnvloeden de omzetting [49]. Ook wordt de omzetting evenals de opname van het niet-heem-ijzer groter bij een ijzergebrek, omdat de aanmaak van cellen die er bij betrokken zijn toeneemt [48]. (Bijlage I geeft een uitgebreidere beschrijving van het mechanisme.)

Effect in de praktijk

De aanpassing van het lichaam aan de ijzer-behoefte is bij hemochromatosepatiënten gebleken. Absorptie-studies* gaven aan dat er een relatie bestaat tussen de serum-ferritine-waarde en de niet-heem-ijzeropname bij idiopathische* hemochromatosepatiënten [32] en C282Y-heterozygoten (bij ijzer-verrijkte voeding) [30] [50]. Ook lijkt de opname van niet-heem-ijzer bij hogere dosis lager in verhouding tot die van lagere doses [22]. Het moment van 'terugkoppeling' lijkt echter – afwijkend van personen zonder mutaties van het HFE-gen* – te starten bij serum-ferritine-waarden >200 µg/l [32]. Een hogere opname van het niet-heem-ijzer bij idiopathische* (waaronder heterozygote) hemochromatosepatiënten [21] [32] dan bij veronderstelde gezonde personen is in ieder geval gevonden. Andere onderzoekers vonden echter geen verhoogde opname bij gediagnosticeerde heterozygote hemochromatosepatiënten, in het bijzonder niet als grote hoeveelheden ijzer waren toegevoegd ter verrijking van een maaltijd [30] [50].

Voor niet-hemochromatosepatiënten is ook in observationele studies een omgekeerde relatie met de serum-ferritine-waarde gebleken. Uit experimentele studies* [32] [50] kwam naar voren dat de niet-heem-ijzeropname lager is bij hogere serum-ferritine-waarden. Ook een observationele studie van Cade et al. [34] toonde aan dat bij een hogere niet-heem-ijzerinname de serum-ferritine-waarde lager is. Evenwel werd dit laatste niet gevonden in de Framingham Heart Study [44], een studie van Van der A et al. [25] en een Franse studie [33].

Conclusie en discussie

De uitkomsten van onderzoeken naar de relatie tussen serum-ferritine-waarde en de niet-heem-ijzer in- en opname wijzen niet in één richting. Evenwel lijken de absorptie-studies* aan te geven dat de ijzerstatus de absorptie* van het niet-heem-ijzer bepaalt. De niet-heem-ijzerinname heeft vanwege het mechanisme van opname dan ook geen effect op de ijzerstatus bij individuen zonder hemochromatose met een goede ijzerstatus [12]. Personen met afwijkingen in het HFE-gen* nemen in het algemeen – zeker bij lage serum-ferritine-waarden – meer van het niet-heem-ijzer op. Het is te

verwachten dat voor de mutaties C282Y/C282Y en C282Y/H63D de niet-heem-ijzeropname groter zal zijn dan voor de C282Y/wt-mutatie bij een gemiddelde niet-heem-ijzerinname en serum-ferritine-waarde. Vandaar dat hemochromatosepatiënten er verstandig aan doen ook terughoudend te zijn met de niet-heem-ijzerinname ter voorkoming van een sterk verhoogde ijzerstapeling.

De biobeschikbaarheid* van niet-heem-ijzer wordt sterk beïnvloed door de maaltijdsamenstelling. Zo kan de absorptie* variëren van 2-45%, afhankelijk van de hoeveelheid enhancers* en inhibitors* ('versterkers' en 'remmers' respectievelijk van de opname, zie 3.3 'Enhancers en Inhibitors', pagina 26) in de voeding [44]. Bij de studie van Hunt en Zeng [30] was bij compound heterozygotie voor C282Y en H63D het effect van een hoge dosis niet-heem-ijzer alleen aan de serum-ferritine-waarde terug te zien bij inname van het ijzer onder 'gunstige omstandigheden' (rekening houdend met de hoeveelheid remmende stoffen en stimulerende voedingsstoffen en -middelen). Volgens Roe et al. [50] verschilt de niet-heem-ijzerabsorptie* bij C282Y-heterozygoten niet sterk van die van personen zonder HFE-genmutatie die een voeding hebben met een redelijk grote hoeveelheid enhancers* (440 mg vitamine C en 364 gram vlees, vis of kip per dag¹³).

3.2 Niet-native ijzer

Het ijzer dat niet van nature aanwezig is in voeding valt onder het niet-native ijzer. Hieronder vallen het ijzer dat wordt toegevoegd aan voedingsmiddelen, dat wordt ingenomen via voedingssupplementen en datgene dat vanwege 'vervuiling' in het voedsel terechtkomt ('gecontamineerd ijzer').

3.2.1 IJzer-verrijkte voedingsmiddelen

Ijzer-verrijkte voedingsmiddelen zijn te onderscheiden vanuit meerdere invalshoeken; op grond van de gebruikte vorm en type van het ijzer en de productgroep. Bij de verrijking van voedingsmiddelen wordt echter doorgaans alleen de niet-heem-ijzervorm gebruikt [47]. De niet-heem-ijzer-verbindingen die worden toegevoegd aan producten zijn globaal op te splitsen in drie groepen: elementaire ijzerpoeders, ijzerzouten en ijzerchelaten. Elk type heeft eigenschappen die voordelen en nadelen kennen bij een specifieke toepassing. In Nederland wordt voor de verrijking van producten ijzer toegevoegd aan vooral ontbijtgranen, vleesvervangers, tussendoorbiscuits, brood en appelstroop. Daarnaast is het toegestaan om ter behoud van de kleur ijzer toe te voegen aan zwarte olijven. Dit is vastgelegd in de Warenwet¹⁴ [51]: Toepassing van het ijzer ter voorkoming van kleurverandering is expliciet en alleen voor zwarte olijven goedgekeurd. Het toegevoegde gehalte bedraagt meestal ongeveer 15 mg per 100 gram uitgelekt gewicht, de maximaal toegestane hoeveelheid (bijlage IV).

Ook de opname van het toegevoegde ijzer is afhankelijk van het medium waar het mee wordt ingenomen. De effectiviteit van het toegevoegde ijzer wordt namelijk ook bepaald door de aan- of afwezigheid van enhancers* en inhibitors*. Zo zal – evenals bij het van nature aanwezige ijzer in de voeding – de aanwezigheid van vlees of ascorbinezuur (van nature aanwezig of toegevoegd [47], zie 3.3.2 'Organische zuren') en vet [47] de opname beïnvloeden [52].

Mechanisme

Verondersteld wordt dat het toegevoegde ijzer op eenzelfde manier als het van nature in voeding aanwezige niet-heem-ijzer het lichaam binnenkomt [11].

Effect in de praktijk

De resultaten van de absorptie-studies* bij hemochromatose zijn niet eenduidig: Het ene onderzoek vond een verschil van toegevoegd ijzersulfaat [32] en het andere onderzoek geen verschil van toegevoegd ijzercitraat [53] en ijzerascorbaat [21] en ijzersulfaat [50] in opname tussen (idiopathische*) hemochromatosepatiënten en/of dragers* en personen met een goede ijzerstatus en/of personen met een ijzerdeficiëntie.

13 Ter vergelijking: de aanbevolen dagelijkse hoeveelheden voor vitamine C en vlees zijn 70 mg en 100 gram respectievelijk.

14 De wet die de samenstelling en keuring van levensmiddelen regelt.

Voor hemochromatosepatiënten zijn de effecten van het gebruik van ijzer-verrijkte voedingsmiddelen gevonden bij observationele studies minder dubieus: Bekend is de studie van Olsson et al. [54] die onderzochten wat voor effect het stoppen van de verrijking van meel met carbonyl-ijzer in Zweden had op de ijzerstapeling bij mensen met hemochromatose. De gevolgde personen namen minder ijzer op (-0.65 mg/dag; voor: 4.27, na: 3.63; circa 12% en 27% van het totaal geabsorbeerde ijzer) en hadden minder aderlatingen per jaar nodig voor de onderhoudsbehandeling [54]. Ook voorspelde Cook [28] op basis van de resultaten van het onderzoek dat continuering van het verrijken van meel aanleiding zal geven tot een stapeling van 0.1-2.1 mg per jaar, afhankelijk van de serum-ferritine-waarde en uitgaande van de inname van verrijkt ijzer van 3 mg per dag.

Bij personen zonder hemochromatose is het vermoeden dat het effect van ijzer-verrijking afwezig of nihil is. Experimentele studies* wezen uit dat de ijzerstatus niet verbeterde als mannen zowel 7.5 mg per dag gedurende twee jaar als ook 10 mg voor 500 dagen via ijzersulfaat innamen [12]. Een andere studie wees op een lineaire relatie tussen de absorptie* van ijzer en de serum-ferritine-waarde bij inname van 3 mg Fe^{2+} [55], veronderstellende dat de serum-ferritine-waarde de bepalende factor van opname is.

In Scandinavische landen en het Verenigd Koninkrijk gaf ophef over het gebruik van ijzer-verrijkt meel aanleiding om op populatieniveau onderzoek te doen naar het effect ervan. In de vermelde landen wordt het meel al lange tijd verrijkt met ijzer om een adequate inname te waarborgen. Een onderzoek in het Verenigd Koninkrijk suggereerde dat weinig of niets van het toegevoegde ijzer zou worden opgenomen [34]. Ook bij de UK Women's Cohort Study kon – evenals voor de consumptie van ijzer-verrijkte ontbijtgranen – geen overtuigend verband tussen de inname van ijzer-verrijkt wit- of bruinbrood en de serum-ferritine-waarde worden gevonden [34]. Evenzo veranderde in Denemarken de ijzerstatus van oudere mensen niet na het staken van het verrijken van het meel [12].

Conclusie en discussie

Meerdere malen is geen of een verwaarloosbaar effect van de verrijking van voedingsmiddelen met ijzer gevonden. De aanname bestaat ook dat de ijzer-verrijking geen nadelige invloed zal hebben; een te hoog ijzergehalte door inname van ijzer-verrijkte voedingsmiddelen wordt niet verwacht [55]. Daarnaast denkt men dat toegevoegd ijzer de opname van andere divalente ionen¹⁵ zoals zink, mangaan en koper niet nadelig beïnvloedt [47].

Het is de vraag in hoeverre ijzer-verrijkte voedingsmiddelen een 'gevaar' vormen voor hemochromatosepatiënten. Mogelijk zijn het type ijzer dat gebruikt is bij de verrijking tezamen met de biobeschikbaarheid* en de ijzerstatus van het individu uiteindelijk de gezamenlijke factoren die bepalen wat de opname van het toegevoegde ijzer is. Helaas zijn de onderzoeken die bij hemochromatosepatiënten zijn gedaan verschillend voor het type gebruikt ijzer en de genetische mutaties.

Rationeel beschouwd is het gebruik van verrijkte producten bij hemochromatose af te raden. Bij consumptie van relatief veel ijzer-verrijkte producten kan de inname van ijzer al snel boven de 100% van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (voedingsstof)* uitkomen. Voor hemochromatosepatiënten kan dit leiden tot versneld hogere serum-ferritine-waarden en zo verkleining van het interval tussen twee aderlatingen. Cook [28] leidde van onderzoeken naar het effect van het verrijking van tarwemeel – vastgelegd als nationaal beleid – af dat een 20% verhoogde inname van ijzer via verrijkt tarwemeel 1-2 aderlatingen per jaar meer zou vergen.

Overigens is het gebruik van ijzer-verrijkte producten ook voor dragers* een potentieel 'gevaar'. Voor hen kan het het moment waarop klachten ontstaan vervroegen. Bezwoda et al. [22] schatten in dat heterozygoten een ijzeropslag in het lichaam van hoogstens 4.3 gram tegen 1.6 gram op 50-jarige leeftijd zullen hebben bij gebruik van verrijkt meel (van 13.0 tegen 16.5 mg respectievelijk per 500 gram meel). Daarbij vermoedden zij dat de tijd die nodig is voor manifestatie van de ijzerstapeling ook met 20% verkort zal worden [22].

15 Atomen die elektrisch geladen zijn door een gebrek aan of overschot van een of meer elektronen en dat zowel (één) elektron(en) op kan nemen als af kan staan.

Bijlage IV heeft een uitgebreidere discussie over de toepassing van ijzer-verrijking en geeft eveneens meer informatie over de typen ijzer die gebruikt kunnen worden, de effecten van ijzer-verrijking en een overzicht van een willekeurige selectie van ijzer-verrijkte voedingsmiddelen.

3.2.2 IJzer-bevattende voedingssupplementen

Naast ijzer-supplementen bevatten de meeste multi-vitamine- en mineralensupplementen ijzer. Evenals bij de verrijkte voedingsmiddelen verschilt het type dat onderdeel uitmaakt van het preparaat. In het Warenwetbesluit voedingssupplementen [56] is vastgelegd dat aan supplementen ijzer(II)carbonaat, ijzer(II)citraat, ijzer(III)ammoniumcitraat, ijzer(II)gluconaat, ijzer(II)fumaraat, natriumijzer(III)difosfaat, ijzer(II)lactaat, ijzer(II)sulfaat, ijzer(III)difosfaat (ijzer(III)pyrofosfaat), ijzer(III)saccharaat, elementair ijzer (carbonyl + elektrolytisch + waterstof gereduceerd) en ijzerbisglycinaat mag worden toegevoegd. Het ijzer in de meeste preparaten is aanwezig in de ferrous-vorm, de meer direct opneembare vorm van het niet-heem-ijzer [57]. De dosis van ijzer in een preparaat is momenteel (nog) onbegrensd¹⁶.

Effect in de praktijk

Hoewel het onethisch is om experimenteel onderzoek te doen naar het effect van het gebruik van ijzer-supplementen bij hemochromatose, zijn wel gegevens hierover beschikbaar. Dit door navraag te doen naar het gebruik van voedingssupplementen met ijzer in de tijd dat de personen nog niet gediagnosticeerd waren met hemochromatose. Een onderzoek wees uit dat 27% van de (idiopathische*) hemochromatosepatiënten ijzer-bevattende supplementen gebruikten voor diagnose [58]. Allen et al. [41] rapporteerden in hun compliance-studie¹⁷ dat bijna een vijfde van nieuw gediagnosticeerde patiënten met een verhoogd serum-ferritine stopte met het gebruik van multi-vitamine-tabletten. Barton et al. [59] beschreven een case-studie¹⁸; een C282Y-homozygote patiënt slikte voor de diagnose hemochromatose zeven jaar lang een ijzer-supplement met 60 mg ferrous-gluconaat. Berekend werd dat 20,9% van het gesuppleerde ijzer was opgenomen en gestapeld in het lichaam van de persoon [59].

Consumptie van dieetpreparaten met ijzer en/of vitamine C blijken invloed te hebben op de ijzer-status. Grote observationele studies zoals de Framingham Heart Study [44] toonde (63%) hogere serum-ferritine-waarden bij gebruik van ijzer-supplementen aan. Ook andere studies wezen op een positieve relatie tussen ijzer-suppletie en de serum-ferritine-waarde [10]. Hallberg [55] suggereerde echter dat ijzer afkomstig van supplementen waarschijnlijk niet zoveel invloed heeft op ijzervoorraden als native-ijzer. Cade et al. [34] veronderstelden evenzo dat het effect van de supplementen op de ijzerstatus gering tot nihil is als de voeding voldoende ijzer levert. Zij vonden evenals Pedersen en Milman [46] in hun observationele studie geen relatie tussen ijzer-supplementgebruik en serum-ferritine-waarden bij personen zonder hemochromatose.

Evenwel trekt een uitkomst van screeningsonderzoek het vermoeden dat ijzer-suppletie geen effect heeft op de absorptie* van ijzer bij een adequate ijzerstatus in twijfel: In Noorwegen werd bij personen, bij wie op basis van symptomen en de verhoogde ferritine-waarden idiopathische hemochromatose was vastgesteld, bij het controleren van de juistheid van diagnose (door bepaling van HFE-genmutaties) bij elf van de 120 personen géén afwijking van het C282Y- of H63D-gen gevonden [12]. Van deze elf hadden negen personen 10 tot 50 jaar ijzer-supplementen gebruikt [12].

Conclusie en discussie

Het gebruik van ijzer-bevattende-supplementen is mogelijk niet zinvol en wellicht ook niet zonder risico indien de serum-ferritine-waarden goed zijn. Enerzijds is het de vraag wat de opname van het ijzer van de multi-vitamine- en -mineralen-supplementen is, omdat het met andere metalen

16 Schriftelijke reactie van de heer J. Homma, senior controleur, vakdeskundige BED bij Voedsel en Waren Autoriteit dd. 26-01-2011 "op dit moment zijn er (nog) geen limieten vastgelegd voor de hoeveelheid ijzer voor gebruik in voedingssupplementen. De Richtlijn 2002/46/EG die daarin moet voorzien is op dit punt nog niet ingevuld. Nationaal kunnen lidstaten eventueel grenswaarden opnemen in hun wetgeving, echter mogen die niet handelsbelemmerend werken. Nederland heeft geen nationale norm voor de hoeveelheid ijzer vastgesteld en refereert altijd naar de veiligheidsnormen die conform HACCP procedures dienen te worden gerespecteerd door fabrikanten, importeurs en verkopers."

17 Onderzoek naar de medewerking aan een behandeling (bijvoorbeeld het opvolgen van advies).

18 Een gedetailleerde studie van een enkel onderzoeksobject, zoals van een specifieke persoon of een individueel geval, met de bedoeling het onderzoeksobject in zijn verschillende aspecten, complexiteit en eventuele ontwikkeling zo grondig mogelijk te begrijpen.

die de supplementen bevatten (zink, koper, mangaan) moet 'concurreren' voor de opname [46]. Anderzijds lijkt het wel opgenomen te worden en te zorgen voor hogere serum-ferritine-waarden. Het gebruik zal om die reden risicovol zijn, en volgens de onderzoeksresultaten niet alleen voor dragers* van genetische defecten van het HFE-gen*, ook voor niet-hemochromatosepatiënten. Met het gegeven dat in 2003 meer dan 20% van de Nederlandse bevolking multi-vitaminepreparaten gebruikte en zodoende 5.0 mg (26%) (vrouwen) en 3.9 mg (19%) (mannen) extra ijzer per dag innamen [60], is dit geen irreëel 'gevaar'. Het gebruik van supplementen met ijzer indien geen tekort aan ijzer bestaat, is vandaar af te raden.

3.2.3 Gecontamineerd ijzer

Kleine hoeveelheden ijzer krijgen we onbedoeld binnen doordat het door 'vervuiling' onze mond binnenkomt. Te denken valt aan ijzer afkomstig van gebruiksmaterialen, bijvoorbeeld bij het koken. Dit ijzer behoort tot het niet-heem-ijzer [47].

Effect in de praktijk

Hoewel het gebruik van materiaal voor de voedselbereiding sterk is veranderd, wordt nog steeds ijzer-bevattend materiaal gebruikt. Zo valt te denken aan gietijzeren pannen, zoals stalen woks, braadpannen en poffertjesplaten. Daarnaast is veel keukenmateriaal van roestvrijstaal gemaakt, wat voor minimaal 50% uit ijzer bestaat [61]. Dit ijzer kan vrijkomen en zo in het voedsel belanden [11]. Dit ijzer is ook beschikbaar voor opname [61] [62]. Vooral bij bereiding in het ijzer-bevattend materiaal en bij langdurig contact met van zure producten is de kans groot dat het ijzer in het voedsel terechtkomt [63]. De hoeveelheid afkomstig van het kookmateriaal kan al met al voor een substantiële stijging van de ijzerstatus zorgen [11]. De inname van gecontamineerd ijzer zal meer dan 3 mg ijzer per dag kunnen bedragen volgens Zhou en Brittin [62].

Conclusie

Gebruik van kookgerei van ijzer zal het ijzergehalte van de voeding verhogen. Aandacht voor de inname van ijzer via deze weg is aanbevolen.

3.3 Enhancers en inhibitors

Allerlei voedingstoffen zijn naast het ijzer zelf van invloed op de ijzeropname. Deze stoffen worden aangeduid met 'enhancers'* en 'inhibitors*', stoffen die de opname respectievelijk vergroten en verkleinen. De enhancers* en inhibitors* hebben vooral effect op de opname van niet-heem-ijzer; de heem-ijzerabsorptie* van ijzer wordt nauwelijks beïnvloedt. Voor heem-ijzer zijn de tot nog toe enige 'verdachte' opname-beïnvloedende stoffen calcium (remmend) [10] [44], en vlees of cysteïne van vlees of niet-zuivel-eiwitten (versterkend) [44]. Niet-heem-ijzer kent daarentegen meer enhancers* en inhibitors*.

De enhancers* voor niet-heem-ijzer oefenen hun invloed op de ijzeropname op verschillende manieren uit. Van alcohol, organische zuren en vlees staat vast dat ze een absorptie*verhogend effect hebben op de ijzeropname.

Naast de enhancers* bestaan veel inhibitors* van de ijzeropname. Van een aantal stoffen is de invloed 'bewezen', (zoals van fytyaten [14] [48]), anderen worden ervan verdacht (zoals eiwit van melk, ei en sojabonen [14]).

3.3.1 Alcohol

Één van de behandelingsrichtlijnen bij hemochromatose is het vermijden van (grote hoeveelheden) alcohol. Bepaalde soorten wijn en bier bevatten relatief een grote hoeveelheid ijzer [34] [44]. Dit kan naast een betere opname van het ijzer uit wat erbij gegeten wordt, ook voor een hogere serum-ferritine-waarden bij alcoholconsumptie leiden.

Mechanisme

Van alcohol staat het verhogende effect op de serum-ferritine-waarden vast. Het is niet geheel duidelijk via welke 'route' alcohol de ijzerstatus verhoogd. Gedacht wordt aan het toenemen van de doorlaatbaarheid van de darm voor voedingsstoffen zoals ijzer [34].

Effect in de praktijk

De studies die het effect van alcoholinname op de ijzerstatus van hemochromatosepatiënten evalueerden, zijn vanzelfsprekend beperkt tot observationele studies. Deze studies vertoonden bij hogere alcoholinname hogere serum-ferritine-waarden [9] [40] [41] [45]. Alcoholinname lijkt een dosis-effect relatie te hebben: de serum-ferritine-waarde is evenredig aan de alcoholinname [40]. McCune et al. [40] berekenden een meer dan twee keer zo grote kans op ijzerstapeling (transferrine-saturatie >50% en serum-ferritine-waarde >300 µg/l) bij meer dan vijf vergeleken bij (minder dan) vijf eenheden alcohol per week bij C282Y-homozygoten. Losstaand van het effect van alcoholconsumptie op de serum-ferritine-waarde, toonde onderzoek aan dat alcohol het tot uiting komen van de ziekte hemochromatose bij Deense mannen versnelde [46].

In de algehele populatie is ook in diverse observationele studies de relatie tussen alcoholinname en de serum-ferritine-waarde aangetoond, o.a. door Fleming et al. [44], Cade et al. [34], McCune et al. [40], Milward et al. [9], Lee et al. [64], Pedersen en Milman [46] en Aranda et al. [45].

Conclusie en discussie

Het gebruik van alcohol is niet aan te bevelen voor hemochromatosepatiënten. De positieve relatie tussen alcoholinname en verhoogde serum-ferritine-waarde is overduidelijk.

Het nuttigen van ijzervrije alcoholische dranken zonder daarbij andere ijzer-bevattende voedingsmiddelen te consumeren zal in theorie geen stijging van het serum-ferritine geven. Evenwel zijn er een aantal aanwijzingen dat ook in dit geval het serum-ferritine stijgt: Alcohol zal de ferritine-opname door de lever remmen [44], (door) ontstekingsreacties in de lever in gang (te) zetten [39] en de nieuwvorming van of de overleving van rode bloedcellen onderdrukken waardoor minder ijzer gebruikt wordt en dus behouden blijft [46]. Mogelijk is hepcidine een stof die een rol speelt bij het mechanisme van de verhoogde ijzeropname bij alcoholinname [24] [65]: Ongeacht de ijzerstapeling zorgt alcohol voor een verlaging van de hepcidine-productie, wat weer leidt tot hogere doorvoer van ijzer in de darmcellen [65]. Oxidatieve stress¹⁹ kan hierbij een onderliggende, verklarende factor zijn [65]. Het advies om geen alcohol te nuttigen wordt in ieder geval gegeven om de kans op bijkomende leverziekten te verkleinen [46] [65] [66].

3.3.2 Organische zuren

Van een aantal organische zuren staat vast dat het enhancers* van de ijzerabsorptie* zijn. Organische zuren die onafhankelijk van elkaar de ijzeropname vergroten zijn in ieder geval appelzuur, ascorbinezuur, melkzuur en wijnsteenzuur [33] [44]. Van citroenzuur is het effect niet goed bekend; het zou zowel remmend als stimulerend op de ijzeropname kunnen werken [33]. Het is mogelijk dat een combinatie van de zuren een extra of minder ijzeropname-verhogend effect heeft [9]. Ook kan door het verschil in concentraties van de zuren en andere remmende stoffen in producten die de organische zuren bevatten, de absorptie* van ijzer verschillend beïnvloed worden [9].

Organische zuren zijn te vinden in een breed scala voedingsmiddelen: In groenten en fruit zijn veel en verschillende organische zuren te vinden. Met name citrusvruchten, aardbeien, broccoli, spinazie en koolsoorten bevatten veel ascorbinezuur, beter bekend staand als vitamine C [67]. Appelzuur bevindt zich in (onrijp) fruit. Melkzuur wordt vaak gebruikt bij de bereiding van gefermenteerde producten zoals yoghurt, kaas en zuurkool. Ook ontstaat het melkzuur bij de gisting van bepaalde producten, zoals bij de vorming van wijn. Wijnsteenzuur komt voor in druiven en daarvan afgeleide producten, zoals wijn.

Van ascorbinezuur is het effect het meest overduidelijk. Ascorbinezuur doet de remming van de absorptie* van ijzer van alle inhibitors* zoals polyfenolen [11] [14], fytaat, calcium en eiwitten in melkproducten teniet en vergroot de opname van zowel ijzer dat zich van nature in voeding bevindt als dat dat gesuppleerd is [14]. Het verklaart ongeveer 8% van de variatie in de absorptie* van ijzer bij personen zonder HFE-gen*-defect [68]. Ascorbinezuur zal de ijzeropname alleen verhogen als het met ijzer-bevattende voedingsmiddelen wordt ingenomen [44]. De meeste onderzoeken naar het effect van organische zuren op de ijzeropname richten zich op de ascorbinezuur- en/of fruitconsumptie.

¹⁹ Een stofwisselingstoestand waarbij meer dan een normale hoeveelheid reactieve zuurstofverbindingen in de cel gevormd wordt of aanwezig is.

Opslag van en bewerkingen aan voedsel kunnen het opname-versterkende effect van groenten en fruit teniet doen. Dit geldt vooral voor ascorbinezuur doordat de hoeveelheid ascorbinezuur snel verlaagd wordt. Evenwel zijn sommige ‘afgeleiden’ van ascorbinezuur – die bijvoorbeeld gebruikt worden als anti-oxidant in voedsel – in staat om hun ijzeropname-stimulerende effect te behouden [14].

Mechanisme

De organische zuren hebben invloed op de beschikbaarheid van ijzer door beïnvloeding van chemische reacties in de maag en de dunne darm [33]. De zuren kunnen het ijzer uit de voeding omzetten in de goed opneembare ‘ferrous-vorm’ [9] [14] [33]. Daarnaast bindt het ijzer, zodat het niet gebonden kan worden aan andere voedingsstoffen die de opname belemmeren [33]. Al met al zorgen de organische zuren voor een betere oplosbaarheid en veranderen ze daarmee de beschikbaarheid van ijzer voor opname door de specifieke transportcellen op de oppervlakte van de darmcellen [10]. (In bijlage I is meer over de aspecten van opname te lezen.)

Effect in de praktijk

Bezwoda et al. maten in twee studies [21] [22] de opname van ijzersulfaat in combinatie met 30 mg ascorbinezuur. In vergelijking met eenzelfde maaltijd bij niet-hemochromatosepatiënten en een niet met ascorbinezuur verrijkte maaltijd bij hemochromatosepatiënten was de opname van ijzer – hoewel niet statistisch significant* – fors hoger.

Twee observationele studies rapporteerden resultaten van de ascorbinezuurinname op de serum-ferritine-waarden van hemochromatosepatiënten. McCune et al. [40] vonden geen effect van ascorbinezuur. Deze groep berekende wel een meer dan driemaal verhoogd risico op ijzerstapeling bij inname van minder dan of gelijk aan zeven stuks vers fruit per week voor C282Y-homozygote personen. Milward et al. [9] vonden overigens weer geen effect van fruit- en groenteconsumptie op de serum-ferritine-waarden van personen met HFE-gen*-mutaties.

Het ijzer-opneembaar-verhogende effect van ascorbinezuur is aangetoond in experimentele studies* met individuen met een gezond ijzermetabolisme. Ascorbinezuur lijkt de ijzeropname proportioneel te vergroten [11] [33], waarbij de eerste 50-100 mg het meest opname-verhogende effect heeft op de absorptie* van ijzer [44]. Niet alle onderzoekers vonden evenwel even grote effecten voor de lange termijn [69].

Observationele studies gaven tegenstrijdige resultaten voor het effect van ascorbinezuur of groente- en fruitconsumptie op de ijzeropname: In een aantal studies was ascorbinezuur (niet gesuppleerd) wel [34] [44], in andere niet [9] [34] geassocieerd met de serum-ferritine-waarde [11].

Ook waar het de consumptie van groenten en/of fruit betreft bestaat geen overeenkomst tussen de resultaten: Milward et al. [9] vonden dat een hogere consumptie van niet-citrusfruit – het fruit met het minste ascorbinezuur – de serum-ferritine-waarden bij mannen verlaagd. Ook concludeerden zij naar aanleiding van hun resultaten dat geen enkel citrusfruit noch sap leidt tot hogere ijzervoorraden [9]. Bij een onderzoek van Cade et al. [34] onder vrouwen was ook geen relatie tussen de groente- en fruitconsumptie en de serum-ferritine-waarde zichtbaar, terwijl het gebruik van fruitsap negatief geassocieerd was met het serum-ferritine.

Gesuppleerd vitamine C lijkt niet te leiden tot hogere serum-ferritine-waarden [9] [34] [44].

Conclusie en discussie

Het effect van organische zuren richt zich voornamelijk op de ascorbinezuurinname of de fruitconsumptie. Het effect daarvan op de serum-ferritine-waarden en daarmee ijzerstapeling is onduidelijk. Bij de experimentele studies* is doorgaans ijzer toegevoegd aan een maaltijd en is vandaar niets aan te geven over het effect op de van nature aanwezige hoeveelheid en het van nature in voeding aanwezige ijzer. Evenzo is in observationeel onderzoek* het moment van inname van vitamine C vaak niet meegenomen bij de analyse van resultaten. Dit kan ook een vertroebeld beeld geven, omdat fruit als ascorbinezuur-rijk product vaak tussendoor wordt genuttigd (dus niet in combinatie met andere ijzer-rijke producten). Daarnaast is het in deze onderzoeken nauwelijks mogelijk het effect van de totale samenstelling van het fruit – dus de invloed van alle remmende

en stimulerende factoren – mee te nemen. Enerzijds vanwege de grote verschillen in aanwezigheid van de enhancers* en inhibitors* per fruit(soort), anderzijds omdat het gehalte aan organische zuren sterk varieert per fruit(soort) (bijvoorbeeld door achteruitgang van het gehalte bij bewaren). De niet overeenkomende uitkomsten van observationele studies, zowel bij studies met als zonder hemochromatosepatiënten, kunnen hiermee verklaard worden.

Toch is het op zich algemeen geaccepteerd dat het ascorbinezuur effect heeft op de niet-heem-ijzerabsorptie*, zowel als supplement als in voeding [44]. Het is daarom niet uit te sluiten dat consumptie van een specifiek(e) groente- en/of fruit(soort) (als sap) (ook) een effect heeft op de absorptie* van ijzer bij hemochromatose. Evenwel is het gebruik van supplementen met vitamine C niet aanbevelenswaardig voor hemochromatosepatiënten: Het wordt ontraden tijdens de depletiefase*, omdat het hartproblemen zou kunnen veroorzaken (zie ‘Hart en vaatziekten’, pagina 39) [6].

3.3.3 Factor ‘X’ in vlees

Vlees is niet alleen vanwege het ‘heem-ijzer’ een bron die fors bijdraagt aan de ijzeropname; het vergroot ook de opname van zowel het heem- [44] als het niet-heem-ijzer [10]. Welke voedingsstof (of een combinatie van meerdere voedingsstoffen) hiervoor verantwoordelijk is, is nog onbekend. De bijdrage van de ‘vleesfactor’ aan de variatie in serum-ferritine-waarden wordt op 4% geschat [68] en lijkt dosis-afhankelijk te zijn [14]. 30 mg spierweefsel (bijvoorbeeld in de vorm van biefstuk) zal hetzelfde ijzer-opneembaar-verhogende effect hebben als 25 mg ascorbinezuur [14].

Mechanisme

Een reden voor het opname-verhogend effect van vlees is nog niet gevonden. ‘Verdachte’ stoffen van deze ‘vleesfactor’ zijn onder andere eiwitten (niet afkomstig van melk) [33], cysteïne-bevattende peptides [12] [33] – die dezelfde werking als organische zuren kunnen hebben [14] - en oligosacchariden [33].

Effect in de praktijk

In hoeverre de vleesfactor daadwerkelijk bijdraagt aan verhoging van de ijzerstatus, is lastig aan te duiden vanwege het onderscheid van het effect van het meer beschikbare heem-ijzer. Er zijn geen onderzoeken waarbij het effect specifiek voor hemochromatosepatiënten is onderzocht. Onderzoeken onder personen zonder hemochromatose geven aanwijzingen voor het opname-verhogende effect: Ook wit vlees en vis – minder rijke heem-ijzerbronnen dan rood vlees – zijn namelijk gelinkt aan een hogere serum-ferritine-waarde [33] [34].

Conclusie en discussie

Vlees draagt bij aan verhoging van de ijzerstatus, niet alleen vanwege de aanwezigheid van het beter biobeschikbare heem-ijzer; ook om een andere reden. De nog onbekende factor kan een verklaring zijn voor de associatie tussen de serum-ferritine-waarden en de inname van ijzer-rijke producten als lever en paté die Cade et al. [34] vonden.

3.3.4 Fytaat (Fytinezuur)

Fytaten (fytinezuren) bevinden zich in het omhulsel van noten, zaden, peulvruchten en granen. Door bewerkingen aan de producten – zoals malen, weken, koken, bakken en fermenteren – wordt het fytinezuur in bepaalde mate afgebroken [10] [14] [33] [57]. Indien 95% van het fytinezuur in granen is afgebroken, wordt het ijzer van een maaltijd beter opgenomen [10]. Daarnaast kan het remmende effect van fytaat gedeeltelijk ongedaan gemaakt worden door vitamine C [33] (80 mg vitamine C – meer dan gewoonlijk is bij een maaltijd [55] - per 25 mg fytaat – een redelijke hoeveelheid voor een gewone maaltijd - [70]) en vlees [55].

Mechanisme

Fytaat (fytinezuur) is erg bekend vanwege de remmende werking op de niet-heem-ijzeropname [10] [11] [14] [48] [69]. Van de in plantaardige voedingsmiddelen aanwezige stoffen is het (een van [10]) de [14] sterkst remmende. Het in fytaat aanwezige fosfaat is hiervoor verantwoordelijk; negatief geladen groepen vormen erg stabiele complexen met mineralen zoals ijzer en zetten ze

om in stoffen die niet meer opneembaar zijn [57]. De schatting is dat het fosfor deel van de fytagen 19% van de variatie in de absorptie* van ijzer verklaart [68]. Lage concentraties hebben al invloed en bij toenemende concentraties neemt de invloed op de absorptie* van ijzer verder toe [14].

Effect in de praktijk

Een remmend effect van fytinezuur kan worden afgeleid van relaties tussen voedingsmiddelen en serum-ferritine-waarden. Zo wordt het remmende effect van peulvruchten toegeschreven aan de aanwezigheid van fytaat [33]. Peulvruchten bleken, evenals noten en zaden – eveneens fytaat-bevattende voedingsmiddelen – in een studie van Cade et al. [34] een negatieve correlatie te hebben met de serum-ferritine-waarde.

Conclusie en discussie

Onderzoeken naar het effect van fytaat op de absorptie* van ijzer zijn schaars. Een reden hiervoor is dat het niet eenvoudig is om het effect van fytaat te scheiden van het effect van andere stoffen die in fytaat-bevattende voedingsmiddelen aanwezig zijn. Daarbij komt dat het lastig is om te onderzoeken wat het effect is, omdat daarvoor ook onderzocht moet worden welke soorten fytinezuur (in welke concentratie) aanwezig zijn [33]. Daarnaast is het effect van fytaat mogelijk niet veel onderzocht in observationele studies, omdat er geen uitgebreide voedingstabellen met gehalten aan fytaat beschikbaar zijn [12].

Hoewel algemeen geaccepteerd is dat fytaat (fytinezuur) de opname van niet-heem-ijzer remt, is weinig bekend over het uiteindelijke effect bij hemochromatosepatiënten. Fysiologisch gezien is het echter niet waarschijnlijk dat het effect bij hemochromatosepatiënten verschilt van die van personen zonder hemochromatose. Er kan dus uitgegaan worden van een remmend effect van fytaat, al is het niet expliciet aan te geven in welke mate het de ijzeropname remt.

3.3.5 Polyfenolen

Polyfenolen omvatten een groep stoffen in plantaardige producten met een karakteriserende chemische verbinding. Ze remmen de niet-heem-ijzerabsorptie*. De groep polyfenolen kan opgesplitst worden in: tannines, flavonoiden, fenyylpropanoiden en lignines. Van de eerste twee soorten is het voorkomen in voeding het meest bekend en ook het meest onderzocht. Tannines staan bekend als de meest krachtigste remmers onder de polyfenolen [11]. Polyfenolen worden gevonden in dranken als thee [10], koffie [10], cacao [10], rode wijn [10] en kruiden(thee) [10] [14] en zijn vaak bepalend voor de smaak, kleur en structuur van deze dranken. Van de theesoorten heeft Ceylon ("Wewesse Ceylon Broken") het hoogste gehalte aan polyfenolen [71]. Diverse behandelingsrichtlijnen schrijven over het advies van theeconsumptie bij maaltijden bij hemochromatose om de ijzeropname te beperken.

Mechanisme

Evenals de fytagen hebben polyfenolen een sterke aantrekkingskracht voor niet-heem-ijzer en binden ze zich aan het ijzer, waardoor er een onoplosbaar en onopneembaar geheel ontstaat [14] [33] [69] [71].

Effect in de praktijk

Het onderzoek naar het effect van polyfenolen op de ijzeropname bij hemochromatosepatiënten beperkt zich tot de consumptie van thee. Een onderzoek van Kaltwasser et al. [71] wordt als leidend beschouwd bij het advies om thee bij de maaltijden te consumeren om de ijzeropname bij hemochromatosepatiënten te verminderen. De onderzoekers vonden in twee verschillende onderzoeken een effect van de consumptie van zwarte thee bij de maaltijden. Allereerst door via een isotopen-studie* de opname van ijzer van een testmaaltijd met gelabeld ijzer te meten. De opname van ijzer bleek daarbij bij theeconsumptie afgenomen met 70% (van 22.1% naar 6.9%). In het tweede onderzoek werd de invloed van het drinken van zwarte thee op de ijzeropname na een jaar gemeten, onder andere met behulp van het aantal aderalingen (vertaald naar de hoeveelheid verwijderd ijzer). De hoeveelheid gestapeld ijzer was voor de groep die thee bij de maaltijden dronken – hoewel niet statistisch significant* - lager dan de groep die niets of iets anders bij de maaltijd dronken (69 voor de interventie* - en 105 mg per maand voor de controlegroep*). Het uiteindelijke effect na een jaar was minder dan verwacht op grond van de isotopen-studie* [71]. In de observationele studie van Milward et al. [9] werd de associatie tussen theeconsumptie en serum-ferritine-waarden bij hemochromatosepatiënten niet gevonden.

Onderzoek onder personen zonder HFE-hemochromatose gaf ook geen harde bewijzen voor een remmende werking van de ijzeropname door polyfenolen. Cade et al. [34] en Milward et al. [9] vonden geen (statistisch significante*) verandering van de serum-ferritine-waarden door inname van respectievelijk polyfenolen en thee. Ook voor de inname van koffie vonden Milward [9] geen effect op de ijzeropname, afgaande op de serum-ferritine-waarden. Fleming et al. [44] vonden echter wel statistisch significant* lagere serum-ferritine-waarden bij een hogere koffie-, maar niet bij een hogere theeconsumptie. In experimentele studies* is echter gebleken dat thee een grotere remmer van de absorptie* van ijzer is dan koffie [44].

Niet alleen de hoeveelheid, maar ook het type polyfenol maakt uit wat het effect is: Bij vergelijkbare hoeveelheden polyfenolen verschildte het effect tussen kruiden als chili en kurkuma en bleek het effect van zwarte thee groter dan voor kruidenthee en wijn [14].

Conclusie en discussie

Polyfenolen remmen de absorptie* van ijzer omdat ze ijzer binden in de darm. Dit zal ook het geval zijn bij hemochromatosepatiënten.

Bij de resultaten van het onderzoek van Kaltwasser et al. [71] zijn kanttekeningen te plaatsen: Het grootste bezwaar aan de opzet van de tweede studie van Kaltwasser et al. [71] is dat de mensen niet onwillekeurig waren ingedeeld, maar op basis van gewoontes met betrekking tot het drinken van thee. Het kan dan ook zijn dat het gevonden verband niet bestaat; dat de polyfenolen uit thee niet geassocieerd zijn aan de serum-ferritine-waarden, maar een andere stof of inname (van de hoeveelheid) van een ander voedingsmiddel – gerelateerd aan de inname van thee – ‘verantwoordelijk’ is voor het effect (bijvoorbeeld doordat de theedrinkers minder vlees (al voor of in de loop van het onderzoek) aten).

De onderzoeksmethoden kunnen verklaren dat geen effect van thee werd gevonden onder personen zonder hemochromatose in meerdere observationele studies. Veelal wordt bij deze onderzoeken het effect van het moment van inname niet nagevraagd, terwijl het vrij gangbaar is om thee tussen in plaats van tijdens de maaltijden te drinken. Dus op het moment dat gewoonlijk de ijzerinname hoger is, worden doorgaans geen polyfenolen vanuit thee ingenomen. Het is dus een vraagteken of de theeconsumptie effect heeft op de ijzeropname.

Evenwel kunnen hemochromatosepatiënten aandacht schenken aan de inname van polyfenolen – door bijvoorbeeld het drinken van zwarte thee – bij niet-heem-ijzer-bevattende voeding. Gerealiseerd moet echter worden dat de thee in het onderzoek van Kaltwasser et al. [71] lang getrokken was en dat langdurige inname van een vrij grote hoeveelheid polyfenolen mogelijk ook een remmend effect heeft op de opname van andere stoffen. Het advies van theeconsumptie bij de maaltijden ter voorkoming van ijzerstapeling behoeft dus terughoudendheid over en relativering van het effect.

3.3.6 Calcium

Calcium is ook een inhibitor van de absorptie* van ijzer [10] [14] [47] [48], van zowel heem- als niet-heem-ijzer [12]. Vooral zuivel(producten) zijn rijk aan calcium.

Mechanisme

Een fysiologische verklaring voor de remmende werking van calcium is nog niet gevonden. Het lijkt er op dat ijzer bij de opname concurrentie heeft van calcium en andere, soortgelijke stoffen [37].

Effect in de praktijk

Voor zover bekend is bij slechts één studie het effect van de calciuminname op de serum-ferritine-waarde bij hemochromatosepatiënten geanalyseerd. In dit observationele onderzoek werd een negatieve correlatie tussen de serum-ferritine-waarden en de calciuminname gevonden bij alle mannen met HFE-gen*-mutaties [45].

Naar het remmende effect van calcium op de absorptie* van ijzer is bij personen zonder HFE-gen*-mutaties al veel onderzoek verricht. Experimentele onderzoeken wijzen in de richting van een verlagend effect bij maaltijd-studies met zuivelproducten en toegevoegd calcium [11]. Bij inname van zuivel(producten) tussen de maaltijd door werd echter een verbetering van de absorptie* van ijzer waargenomen [11]. Het is het idee dat het effect van calcium bij een maaltijd dosis-afhankelijk

is. Een sterkere remming lijkt op te treden bij een hogere ijzerinname [14]. Evenwel bleek een inname lager dan 50 mg (circa 45 ml zuivel) geen effect te geven [33].

Sommige observationele studies bevestigen het remmende effect van calcium: Pedersen en Milman [46] vonden lagere serum-ferritine-waarden naarmate de personen in de studie meer melk consumeerden. Ook in Franse onderzoeken werden lagere waarden gevonden bij een hogere calcium- en zuivelinname [33]. Cade et al. [34] konden geen associatie tussen de serum-ferritine-waarde en de calciuminname (via de voeding en/of supplementen) aantonen. Het verband tussen calcium en de ijzeropname is dus niet in alle onderzoeken naar voren gekomen, zoals Fleming et al. [44] al concludeerden.

Conclusie en discussie

Of de calciuminname de absorptie* van ijzer bij hemochromatosepatiënten zal verminderen is een vraagteken. Het is sowieso de gedachte dat de effecten bij de gezonde populatie alleen zichtbaar zijn bij 'single-meal-studies'* en dat calcium beperkt effect heeft op de absorptie* van ijzer wanneer het effect over meerdere maaltijden wordt bekeken [14]. Als calcium een remmer van de ijzeropname zal zijn, is het effect evenwel zwak.

3.3.7 Overig

Naast bovenvermelde stoffen zijn er meer stoffen waarvan vermoed wordt dat ze de opname van ijzer beïnvloeden. Voedingsstoffen die ook in verband gebracht met een hogere ijzeropname zijn onder andere dierlijke eiwitten en albumine [14]. Ook vitamine A lijkt een bevorderaar van de niet-heem-ijzeropname, al is daar nog onvoldoende bewijs voor [14]. Daarnaast komen gefermenteerde sojaproducten – zoals sojasaus – soms in het rijtje van de enhancers* van de ijzeropname voor [12]. Stoffen die ook in verband gebracht worden met de remming van de ijzeropname zijn stoffen in (rauwe) eieren, zoals avidin [12], sulfiden [14] [46] en andere stoffen in het eigeel [9]. Eieren zijn ook door Pedersen [46] bij consumptie van meer dan vier stuks per week in verband gebracht met lagere serum-ferritine-waarden. Daarnaast zijn diverse andere dan bovengenoemde organische elementen – zoals koper [12], zink [47] en magnesium [12] [47] – in verband gebracht met een lagere ijzeropname. Andere stoffen zijn tannaten, fosfaten, oxalaten, caronaten [14] [48], vezels [33], melkcaseïne [14] [47] en wei [14].

Ook bepaalde voedingsmiddelen bleken te correleren met de ijzeropname en/of serum-ferritine-waarden. Dit kan verband houden met de bovengenoemde stoffen. Zo kan het een gevonden associatie tussen serum-ferritine-waarden en eiwitten van sojabonen [14] en tussen serum-ferritine-waarden en zetmeel [34] verklaren. Het kan echter ook het resultaat van interactie van een geheel aan stoffen zijn.

3.3.8 Algehele conclusie

Het optellen en aftrekken van de individuele effect van de enhancers* en inhibitors* geeft niet weer wat het uiteindelijke resultaat van opname van ijzer zal zijn. Zo kan het effect van een stof in het voedingsmiddel waar het in voorkomt of bij inname in combinatie met andere voedingsmiddelen versterkt of verzwakt worden.

Diverse studies hebben aangetoond dat de invloed van enhancers* en inhibitors* op de opname van ijzer minder groot is bij inname van een gevarieerde voeding over langere tijd dan bij inname van een maaltijd [11] [14] [28] [33]. Ook geven lange termijn studies aan dat de opname van ijzer van een dieet met een hoge biobeschikbaarheid* vermindert en andersom de opname van ijzer van een laag biobeschikbaar dieet vermeerderd [69]. Het verschil in de uitkomst van de absorptie* van ijzer tussen zogenaamde singlemeal- en multiple-meal-studies* kan wel 50 procent bedragen [10]. Onderzoekers kwamen bij een single-meal-studie* uit op een invloed voor enhancers* en inhibitors* tot 13.5 procent, terwijl deze invloed voor een multiple-meal-studie* maximaal 8 procent bedroeg [28]. Vermoedelijk houdt een opname verhogend effect door de 'enhancers'* bij een lage ijzerstatus en bij een maaltijd met een lage hoeveelheid ijzer aan tot de ijzerstatus adequaat is en de ijzer-waarde bij een volgende maaltijd weer verhoogd is [33]. Bij personen met een goede ijzerstatus is de invloed van andere voedingsstoffen op de absorptie* van ijzer vermoedelijk beperkt.

Het is mogelijk dat één of meerdere enhancer(s) en/of inhibitor(s) (enige mate van) onafhankelijk effect sorteren. Hier zijn aanwijzingen voor [69]. Ook het vinden van relaties tussen enhancers* en inhibitors* en de serum-ferritine-waarden bij observationele studies zijn hiervoor een indicatie. Cook en Reddy [72] berekenden vanuit experimenteel onderzoek dat het van fytafen afkomstige fosfor de grootste (19%) en vitamine C en vlees een relatief minder grote (8% en 4% respectievelijk) bijdrage heeft aan de spreiding van de niet-heem-ijzerabsorptie* [68].

Conclusie en discussie

Mogelijk zijn fytafen, vezel, verscheidene polyfenolen en calcium als remmers en alcohol, vitamine C en vlees als stimulerende stoffen indicatoren voor de serum-ferritine-waarden. Het effect van enhancers* en inhibitors* is in het algemeen veel minder bij het analyseren van het effect in een niet-experimentele setting. Vermoedelijk is de ijzerstatus dan ook bij een doorsnee westers voedingspatroon van doorslaggevend belang bij het inzetten van enhancers* en inhibitors* om de opname van ijzer – vermoedelijk alleen of vooral niet-heem-ijzer – te verhogen of te verlagen.

De uitkomsten van observationele en experimentele studies* hebben hun beperkingen waar het de vertaling naar de praktijk betreft. Zo is bij de experimentele studies* nagenoeg alleen maar gebruik gemaakt van verrijkte voedingsmiddelen. Daarnaast zijn bij de observationele onderzoeken effecten van voedingsstoffen geanalyseerd en is daarmee niets bekend over de inname van andere voedingsstoffen tegelijkertijd. Om die reden is ook niet veel aan te geven over de duur dat de voedingsstof effect sorteert.

Hemochromatosepatiënten kunnen de ijzeropname vermoedelijk gedeeltelijk beïnvloeden door te letten op de inname van enhancers* en inhibitors* bij de maaltijden. (Goed uitgevoerde) Onderzoeken die gedaan zijn naar het effect van enhancers* en inhibitors* over lange termijn bij hemochromatosepatiënten zijn echter schaars. Daarnaast wijzen absorptie-studies* met personen met (compound) heterozygotie voor hemochromatose [30] [32] niet op een duidelijk effect. Evenwel is het fysiologisch gezien niet te verwachten dat het effect veel zal afwijken van dat van personen zonder gen-defect met betrekking tot het ijzermetabolisme. Vandaar dat inname van grote hoeveelheden vitamine C bij niet-heem-ijzer-rijke producten af te raden en inname van calcium bij ijzer-rijke producten – waaronder vlees – aan te bevelen is. Verder remt het drinken van zwarte thee bij de maaltijden mogelijk de ijzerstapeling.

4. De rol van voeding bij de behandeling van HFE-hemochromatose

Hemochromatose en voeding zijn aan elkaar verbonden. Ten eerste vanuit het oogpunt van inname van de centrale stof ijzer via de voeding. Daarnaast kan het echter zijn dat het ook vanwege bijkomende ziekten – zogenaamde comorbiditeiten* - aandachtspunten kent. Vandaar dat voor het uiteindelijke voedingsadvies hieronder de mogelijkheden van het verminderen van de ijzerstapeling – hetgeen direct verband houdt met het genetisch defect – en vermindering van het risico van bepaalde ziekten die (mogelijk) verband houden met het genetisch defect aan bod komen.

4.1 IJzerstapeling

4.1.1 Vermindering van aderlaten

De ultieme vraag om antwoord op te krijgen is hoeveel aderlatingen achterwege gelaten kunnen worden bij wijzigingen die in de voeding worden aangebracht. Zeker voor personen die het aderlaten niet erg tolereren, voor wie de behandeling pijnlijk is en verstoring geeft van hun dagelijks leven is dit een vraag die maar al te wenselijk is om te beantwoorden. Voedingsveranderingen kunnen in ieder geval niet leiden tot een dusdanige ijzeropname dat geen ijzerstapeling meer optreedt. Veranderingen in de voeding kunnen, als aderlaten noodzakelijk is, deze niet vervangen. In de depletiefase* is het vereist om de hoeveelheid ijzer die gestapeld is, in onder andere de lever, zo veel mogelijk te verwijderen met aderlaten. Dat is de enige mogelijkheid om het lichaam te ontdoen van de te grote hoeveelheid ijzer. Na de depletie is het niet mogelijk in leven te blijven met voeding zonder ijzer in te nemen. Dit omdat nagenoeg ieder voedingsmiddel ijzer bevat en bij inname van enkel ijzerarme producten tekorten ontstaan van andere voedingsstoffen. Op de centrale vraag is evenwel geen eenduidig en omsluitend antwoord te vinden. Dit mede omdat zowel de inname als de stapeling van ijzer verschilt van persoon tot persoon en dus meerdere aspecten moeten worden uitgezocht om hier conclusies aan te verbinden. Zoals aangegeven is de stapeling per tijdseenheid afhankelijk van het feedback mechanisme op geleide van de serum-ferritine-waarden. Zo is de ijzerstapeling op het moment van diagnose het laagst, kort voor aderlaten hoger en direct na aderlaten het hoogst. Berekend is dat bij diagnose de stapeling vergelijkbaar is met personen zonder hemochromatose, die zo een 1 mg per dag opnemen [22]. Tijdens de depletiefase* neemt deze dus mogelijk weer toe, zoals gevonden bij personen met idiopathische* hemochromatose [73].

In het verleden zijn onderzoeken gedaan naar de mate van ijzerstapeling per tijdseenheid, op basis van het aantal aderlatingen (de hoeveelheid verwijderd ijzer). Onderzoeken naar de stijging van het serum-ferritine liepen uiteen van 8 tot 430 $\mu\text{g/l/jaar}$ voor idiopathische* patiënten [74]. Adams et al. [74] berekende voor C282Y-homozygoten op basis van de toename van het serum-ferritine tussen twee aderlatingen een serum-ferritine-stijging van gemiddeld 99 $\mu\text{g/l}$ per jaar (overeenkomend met 742.5 mg per jaar [74] = 2.0 mg per dag²⁰). Ook zij stuiten echter op een grote persoonsvariatie: de stapeling kende een spreiding van 1.2 tot 241 $\mu\text{g/l/jaar}$ [74]. De persoonsverschillen zijn niet eenvoudig te verklaren. Een bijdrage van voeding aan het voorkomen van ijzerstapeling is vrij aannemelijk; al het ijzer moet immers ingenomen worden via de voeding. Hoe minder ingenomen wordt, hoe minder opgenomen kan worden. Vooral in de periode net na een aderlating is het ‘interessant’ voeding in te nemen die relatief ijzerarm is, omdat de absorptie* dan het hoogste is.

Naar het verband tussen het aantal aderlatingen en voedingsinname voor personen met verschillende HFE-genmutaties is geen onderzoek gedaan. Wel hebben een aantal onderzoekers zich gespitst op het effect van de verrijking van voeding met ijzer op de stijging (al dan niet daling) van de serum-ferritine-waarden van hemochromatosepatiënten. Cook [28] bracht een ijzerstapeling van 2.1 gram – waarvan 0.4 gram meer vanwege het gebruik van verrijkt meel – op

²⁰ Gegevens zijn gebaseerd op aannames dat 1 $\mu\text{g/l}$ ferritine overeenkomt met 7.5 mg lichaamsijzer en dat afname 500 ml bloed een daling van het ferritine-gehalte geeft van 33 $\mu\text{g/l}$, wat neerkomt op 250 mg lichaamsijzer [74].

jaarbasis naar voren indien de verrijking van meel met 3 mg per dag zal worden gecontinueerd. Dit komt neer op ongeveer acht aderlatingen per jaar. Tao [75] voorspelde naar aanleiding van het gebruik van ijzer-verrijkt meel het percentage homozygote C282Y-hemochromatosepatiënten dat een bepaalde hoeveelheid ijzer zich in het lichaam zal hebben gestapeld na 39 jaar (startleeftijd: 25 jaar). Hierbij hield hij rekening met de verschillende niveaus van inname voor de bevolking (gebaseerd op de NHANES III studie) die bereikt konden worden door fortificatie van het meel. Bij continuering van het beleid van het gebruik van ijzer-verrijkt meel zou 14.7% van de homozygote C282Y-hemochromatosepatiënten op 64-jarige leeftijd klinische symptomen van hemochromatose hebben (er van uitgaande dat dit het geval is bij 20 gram totaal lichaamsijzer). Indien de fortificatie verlaagd zou worden naar een waarde waarop de bevolking gemiddeld genomen precies zou voldoen aan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (voedingsstof)*, zou dit percentage 4.1 zijn. In dit laatste geval zal evenwel nog meer dan 70% van de personen met de C282Y/C282Y-mutatie een totaal lichaamsijzer van 10 gram hebben op hun 64^e jaar. Deze berekeningen geven iets weer van de impact die ijzer-verrijking van door de bevolking standaard gebruikte producten heeft.

4.1.2 Vermindering van ijzerinname

De inname van ijzer per dag kan door de keuze voor bepaalde voedingsmiddelen behoorlijke verschillen geven. Ter illustratie zijn twee verschillende dagvoedingen weergegeven in Figuur 2, pagina 37 en Figuur 3, pagina 38. De productkeuze en daardoor de hoeveelheid ijzer verschilt. In beide dagvoedingen zijn echter de aanbevolen dagelijkse hoeveelheden (voedingsmiddelen)* voor een man tussen de 50 en 70 jaar het uitgangspunt²¹. Deze aanbevolen dagelijkse hoeveelheden (voedingsmiddelen)* zullen bij voldoende variatie in de voeding de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (voedingsstof)* grotendeels behoren te dekken. Door het kiezen van verschillende producten voor aanbevolen dagelijkse hoeveelheden (voedingsmiddelen)* en wat daarnaast nog aan voeding gegeten en gedronken kan worden, kan de inname van ijzer behoorlijk uiteenlopen. Het zal duidelijk zijn dat niet te voorspellen is welke hoeveelheid ijzer van de denkbeeldige voedingen wordt opgenomen. Deze zal afhangen van de ijzerstatus van de persoon, de bijdrage van de enhancers* en inhibitors* en de mate waarin het heem-ijzer meer wordt opgenomen dan het niet-heem-ijzer. Toch is met zekerheid te stellen dat bij hemochromatose meer ijzer opgenomen wordt van de voeding die relatief veel ijzer levert dan van de voeding die relatief minder ijzer levert. In ieder geval zal het vlees bij de warme maaltijd daartoe bijdragen. Of de hoeveelheid zal uitmaken voor de persoon in kwestie valt te betwisten. Dit omdat het ijzer dat ingenomen wordt via de voeding waarschijnlijk niet één op één wordt opgenomen. Indien een voeding dus tweemaal zoveel ijzer levert kan niet automatisch gesteld worden dat tweemaal zoveel ijzer wordt opgenomen. Het is echter wel aannemelijk dat de opname voor de dagvoeding die veel ijzer bevat hoger zal zijn, zeker als de serum-ferritine-waarden niet heel hoog zijn.

Theoretisch is het verschil tussen de twee voorgestelde dagvoedingen 12.9 mg niet-heem-ijzer en 1.3 mg heem-ijzer. Uitgaande van een gemiddelde opname (gebaseerd op personen zonder hemochromatose) zonder beïnvloeding door het serum-ferritine komt dit uit op een verschil in opname van 1.6 mg per dag. Dit komt neer op een hoeveelheid van 589 mg per jaar, wat neerkomt op ruim twee aderlatingen per jaar²². Of dit realiteit is, blijft een vraagteken. De gegevens waarmee de berekening zijn gedaan, zijn gebaseerd op het ijzermetabolisme bij personen zonder hemochromatose. Zoals gesteld kan bij hemochromatosepatiënten – zeker korte tijd na aderlaten – de opname groter zijn en zijn andere factoren zoals omschreven met SLAMENGHI van invloed. Duidelijk is wel dat relatief kleine verschillen van de dagelijkse inname al met al behoorlijk kunnen bijdragen aan de ijzerstapeling [12].

21 De reden om deze groep personen als voorbeeld te tonen is omdat de meeste personen die ontdekt worden met hemochromatose man zijn en in deze leeftijdscategorie vallen.

22 Gegevens zijn gebaseerd op een grotere absorptie* van heem-ijzer vergeleken bij niet-heem-ijzer (25% en 10% respectievelijk) en op de aannames dat 1 µg/l ferritine overeenkomt met 7.5 mg lichaamsijzer en dat afname 500 ml bloed een daling van het ferritine-gehalte geeft van 33 µg/l, wat neerkomt op 250 mg lichaamsijzer [74].

Figuur 2: Gedetailleerd voedingsrapport van een dagmenu dat relatief veel ijzer levert.

		IJzer (mg)	
		Heem-ijzer	Niet-heem-ijzer
Ontbijt			
Volkorenbrood	3 snee (105 gr.)		2.7
Halvarine	3 beleg (18 gr.)		*0.0
Kaas Leidse 20+	1-2 broodbeleg (30 gr.)		0.0
Chocoladehagelslag	1 broodbeleg (15 gr.)		0.5
Cappuccino koffie bereid	1 standaard (150 gr.)		0.5
Tussendoor 's morgens			
Chocolademelk halfvolle	1 glas (175 gr.)		0.5
Fruit (gem. excl. citrus)	1 schaalte (125 gr.)		0.4
Lunch			
Volkorenbrood	3 snee (105 gr.)		2.7
Halvarine	3 beleg (18 gr.)		*0.0
Ei gekookt	1 stuks (50 gr.)		1.0
Appelstroop	1 broodbeleg (15 gr.)		2.2
Kokosbrood	1 broodbeleg (20 gr.)		0.3
Karnemelk	1 glas (175 gr.)		0.0
Tussendoor 's middags			
Appelsap	1 glas (150 gr.)		0.3
Mueslikoek	1 stuks (29 gr.)		0.5
Avondeten			
Rundergehakt bereid	1 portie (80 gr.)	1.5	0.9
Aardappelen gekookt	3 middel (210 gr.)		1.3
Spinazie gekookt	4 groentelepel (210 gr.)		2.9
Chocoladevla mager	1 schaalte (150 gr.)		0.6
Tussendoor 's avonds			
Espressokoffie	1 kopje (125 gr.)		0.3
Rode wijn	1 wijnglas (100 gr.)		0.6
Cashew noten	2 handjes (30 gr.)		1.5
	Energie (kcal)	Eiwit (gr.)	Totaal ijzer (mg) [heem-ijzer (mg)]
Dagtotaal	2.088	93 (17%)	21.2 [1.5]
Aanbeveling 51-jarige man	2.062	46 (=9 energie%)	9.0

* = onbekende hoeveelheid

Figuur 3: Gedetailleerd voedingsrapport van een dagmenu dat relatief weinig ijzer levert.

		IJzer (mg)	
		Heem-ijzer	Niet-heem-ijzer
Ontbijt			
Tarwebrood	3 snee (105 gr.)		1.8
Halvarine	3 beleg (18 gr.)		* 0.0
Kipfilet bereid	1 broodbeleg (15 gr.)	0.0	0.1
Kaas Goudse volvet	1 plak (24 gr.)		0.0
Jam	1 broodbeleg (15 gr.)		0.1
Halfvolle melk	1 glas (175 gr.)		0.0
Tussendoor 's morgens			
Koffie zwart	1 kopje (125 gr.)		0.3
Spritsstukken	1 stuks (25 gr.)		0.2
Lunch			
Tarwebrood	3 snee (105 gr.)		1.8
Halvarine	3 beleg (18 gr.)		* 0.0
Sandwichspread	1 broodbeleg (15 gr.)		0.3
Pindakaas	1 broodbeleg (15 gr.)		0.2
Honing	1 broodbeleg (15 gr.)		0.1
Halfvolle melk	1 glas (175 gr.)		0.0
Tussendoor 's middags			
Thee	1 grote beker (225 gr.)		0.0
Theebiscuit	2 stuks (10 gr.)		0.1
Appel	1 stuks (135 gr.)		0.3
Avondeten			
Tonijn in water blik	1 kleine (80 gr.)	0.2	0.6
Margarine	1 eetlepel (13 gr.)		0.0
Spaghetti gekookt	2 portie (180 gr.)		0.7
Groenten gekookt gemid	3 groentelepels (165 gr.)		1.0
Tomatensaus k&k	4 eetlepel (48 gr.)		0.1
Vla slagroom-	1 schaalje (150 gr.)		0.0
Tussendoor 's avonds			
Koffie zwart	1 kopje (125 gr.)		0.3
Krakeling	1 stuks (12 gr.)		0.1
Peer	1 middel (160 gr.)		0.1
	Energie (kcal)	Eiwit (gr.)	Totaal ijzer (mg) – [heem-ijzer (mg)]
Dagtotaal	2.094	87 (17%)	8.2 [0.2]
Aanbeveling 51-jarige man	<u>2.062</u>	<u>46</u> (=9 energie%)	<u>9.0</u>

* = onbekende hoeveelheid, k&k = kant en klaar

4.2 Comorbiditeiten

Hemochromatose kent naast de link met de ijzerstapeling een aantal andere aandachtspunten voor voedings(stoffen)inname. Deze zijn gelinkt aan een mogelijk grotere kans op dikkedarmkanker, hart- en vaatziekten, leveraandoeningen en de infectie met *Vibrio vulnificus*.

4.2.1 Dikkedarmkanker

Een hoge ijzerstatus en/of -inname wordt verdacht van verhoging van het risico van dikkedarmkanker [47]. Vandaaruit is gedacht dat bij hemochromatose een hogere kans op dikkedarmkanker bestaat. Hiervoor zijn diverse mechanismen voorgesteld:

- aantasting van het DNA met daardoor ongecontroleerde groei van cellen door aanmaak van vrije radicalen door het teveel aan ijzer;
- het gebruik van ijzer als voedingsstof door cellen, dat leidt tot versnelde aanmaak of groei van cellen;
- een geschade afweer tegen ziekteverwekkers [12].

Epidemiologische studies gaven tegenstrijdige uitkomsten bij analyse van de ijzerstatus en dikkedarmkanker [12] [76]. Chan et al. [76] vonden – overeenkomend met andere studies met heterozygote HFE-mutaties – bij een groep met uiteenlopende HFE-mutaties geen verband tussen hemochromatose en dikkedarmkanker. Bij de onderzoeken die gedaan zijn naar de relatie tussen hemochromatose, ijzerinname en de ontwikkeling van dikkedarmkanker zijn echter vooral personen met heterozygote afwijkingen betrokken of zijn gedaan in de periode dat nog geen typering van de genetische afwijkingen mogelijk was [76]. Recent onderzoek van Osborne et al. [77] wezen op een verhoogde kans op dikkedarmkanker bij C282Y-homozygotie. Het is dan ook waarschijnlijk dat een (frequent) hogere ijzerstatus door hemochromatose een toename van het risico van dikkedarmkanker geeft. Een en ander moet door meer onderzoek worden opgehelderd.

4.2.2 Hart- en vaatziekten

Een expliciet voedingsgerelateerd advies met betrekking tot hart- en vaatziekten beperkt zich vooral tot de vitamine C-inname in de periode rondom aderlaten. Vitamine C stimuleert de vrijlating van ijzer uit de cellen waar het in is opgeslagen. Het transferrine wordt dan te snel verzadigd, waardoor meer stoffen die schadelijk zijn voor lichaamscellen aanwezig zijn in het bloed. Dit kan leiden tot hartritmestoornissen en hartspieraandoeningen [78]. De kennis hieromtrent is evenwel gebaseerd op een enkele gebeurtenis met dodelijke afloop [6]. Geadviseerd wordt om vanwege dit beschreven risico de vitamine-inname via supplementen niet meer dan 500 mg per dag te laten zijn [6] [58].

Personen met een afwijking in het HFE-gen* hebben mogelijk een verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Twee studies rapporteerden in ieder geval een groter aantal hart- en bloedvataandoeningen bij C282Y/wt-personen [39]. Bij personen met homozygote hemochromatose werd echter geen grotere hoeveelheid aderverkalking – een risicofactor voor hart- en vaatziekten – gevonden [18].

De kans op aandoeningen van hart en bloedvaten kan verkleind worden door de aanbevelingen voor de groente-, fruit- en visinname op te volgen. Daarnaast is het wenselijk de verzadigd vet- en zoutinname te beperken.

4.2.3 Leverziekten

Bij de ontdekking van hemochromatose is in de lever meestal verbindweefsel te zien. Dit duidt op aantasting van het leverweefsel. Het is mogelijk dat de schade weer hersteld wordt na verloop van tijd. Alcohol wordt afgeraden, omdat het de leverschade kan vergroten [6].

4.2.4 Infecties

Hoge ijzer-waarden in het bloed en weefsel en verlaagde hepcidine in het plasma kunnen het risico van infecties verhogen. In het verleden zijn gevallen bekend van hemochromatosepatiënten die geïnfecteerd raakten met de bacterie *Vibrio vulnificus* na consumptie van rauwe oesters en andere schaaldieren [58]. Besmetting met deze bacterie kan fatale gevolgen hebben [79].

5. Voedingsadvies bij HFE-hemochromatose

Al met al leidt de informatie met kanttekeningen waar het gaat om de wenselijkheid en haalbaarheid van het volgen van een dieet (wenselijkheid vanwege het voorkomen van andere ziekten door het oplopen van tekorten door een te eenzijdige voeding; haalbaarheid vanwege de verkrijgbaarheid van dieetproducten en smaakaspecten) tezamen tot een voedingsadvies bij HFE-hemochromatose. Een gezonde voeding – zoals opgesteld door het Voedingscentrum met de Schijf van Vijf – vormt hierbij het uitgangspunt voor de beschrijving van het totale effect en de ruggengraat voor het praktische advies.

5.1 Groente

Groente draagt gemiddeld ongeveer 7% bij aan de totale ijzerinname [80]. Naast ijzer levert het andere waardevolle voedingsstoffen zoals anti-oxidanten. De biobeschikbaarheid* van het ijzer wordt door de aanwezigheid van diverse inhibitors* in de groenten negatief beïnvloedt.

Een aantal groentesoorten zijn rijk aan ijzer: donkergroene bladgroenten (zoals spinazie, snijbiet, postelein, agoumawiri en klaroen), bonen (zoals sperziebonen en kousenband) en venkel; en andere leveren veel minder ijzer: komkommer, witlof en wortel. Het verschil kan bij inname van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (voedingsstof)* een verschil in ijzerinname van 2 mg per dag en hypothetische ijzeropname van 73 mg per jaar geven.

Voor de inname van de overige voedingsstoffen is het vooral belangrijk de totale groente-inname niet te beperken en volop te variëren met de soorten. De ijzer-rijke groenten kunnen beter niet al te vaak gegeten worden. Indien het gegeten wordt, is het verstandig dit te combineren met een vleesvervanger (bijvoorbeeld spinazie met ei), omdat vlees ook de niet-heem-ijzeropname vergroot.

5.2 Fruit

Fruit wordt vanwege het vitamine C gehalte vaak genoemd als aandachtspunt bij hemochromatose. Het vitamine C kan de opname van ijzer van andere voedingsmiddelen beter beschikbaar maken voor opname. Toch is het onnodig de fruitinname aan banden te leggen. Het bevat veel waardevolle voedingsstoffen. Mogelijk is een fruitconsumptie zoals voorgeschreven voor gezonde Nederlanders (twee stuks fruit per dag) bij hemochromatose expliciet van groot belang vanwege de grotere kans op het voorkomen niet-gebonden ijzer in het bloed, wat oxidatieve schade geeft. De anti-oxidanten in het fruit kunnen de schade die daardoor ontstaat mogelijk beperken.

Fruit bevat relatief weinig ijzer (gemiddeld 0.3 mg per 100 gram). Een uitzondering hierop vormt het gedroogd fruit (waaronder rozijnen), waardoor hemochromatosepatiënten er verstandig aan doen de inname van grote hoeveelheden hiervan te ontzien. Daarnaast kan het fruit het beste als tussendoortje genuttigd worden, zodat invloed op de opname van ijzer van andere voedingsmiddelen beperkt blijft.

5.3 Aardappelen, rijst, pasta, peulvruchten

Bij de warme maaltijd behoeft de keuze voor de zetmeelbron weinig aandacht. Enige opmerkingen die gemaakt kunnen worden betreffen de relatief ijzer-rijke peulvruchten en de volkoren varianten van granen. Het ijzergehalte in aardappelen, witte en zilvervliesrijst, *niet-volkoren* pasta en peulvruchten is vergelijkbaar. Een volkoren pasta echter bevat bijna driemaal zoveel ijzer als het niet-volkoren product. Vermoedelijk compenseert de aanwezigheid van meer opname-remmende stoffen de hogere concentratie ijzer, waardoor de opname uit volkoren en minder volkoren varianten naar verwachting hetzelfde is. De volkoren producten blijven de voorkeur 'genieten' boven meer geraffineerde producten vanwege de aanwezigheid van andere waardevolle voedingsstoffen. Ook peulvruchten bevatten veel remmende stoffen, waardoor dit een prima voedingsbron – bijvoorbeeld als vleesvervanger – bij HFE-hemochromatose is.

5.4 Brood

Via brood krijgen Nederlanders ongeveer een vijfde van het totale hoeveelheid ijzer binnen [81]. Evenals voor pasta blijft voor brood de volkoren variant ondanks de grotere bijdrage van het ijzer een voorkeursproduct; de grotere hoeveelheid ijzer zal niet opwegen tegen de aanwezige remmende stoffen.

Brood(vervangers) die verrijkt zijn met ijzer worden als vanzelfsprekend afgeraden. In de winkel zijn van de meeste basis broodvervangende producten ook onverrijkte soorten aanwezig.

5.5 Kaas en melk(producten)

Kaas en melk(producten) zijn ijzerarm. Hoewel er suggesties zijn voor een remmende invloed van calcium, zijn er nog geen duidelijke verbanden tussen de calciuminname en ijzeropname gevonden. Omdat daarnaast het werkingsmechanisme en daarmee de invloed van de HFE-mutatie niet duidelijk is, is geen advies dat afwijkt van de Richtlijnen Voedselkeuze* te geven aangaande de inname van calcium via zuivelproducten en/of supplementen.

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

Vlees(waren), kip, vis, eieren en -vervangers leveren diverse waardevolle voedingsstoffen, zoals eiwit en vitamines en mineralen, waaronder ijzer. Bij hemochromatose is het echter belangrijk de vleesinname tot een minimum te beperken. Vlees bevat namelijk veel ijzer en is daarnaast een (de enige) bron van heem-ijzer. Het betere opneembare heem-ijzer is geen stof die noodzakelijk is om gezond te blijven.

Daar vlees een heel grote bijdrage levert aan de ijzeropname, geeft het achterwege laten een grote winst. Uitgaande van een gemiddelde portie van 100 gram (een stuk ter grootte van een tartaartje) levert dit stukje rundvlees 1.7 mg heem-ijzer en 1.1 mg niet-heem-ijzer. Daarmee draagt consumptie van deze eiwitbron in theorie 0.53 mg bij aan de ijzeropname per dag²³. Vervanging van dit stukje vlees door een product dat geen heem-ijzer en een kleine hoeveelheid niet-heem-ijzer bevat (zoals een kaassoufflé of vleesvervanger op basis van mycoproteïne²⁴; 0.1 en 0.3 mg niet-heem-ijzer respectievelijk) leidt in theorie tot een biobeschikbare hoeveelheid ijzer van 0.03 mg. Dit verschil van 0.5 mg geeft op jaarbasis een winst van ruim 180 mg, ruim twee aderlatingen per drie jaar.

Mogelijk is de biobeschikbaarheid* van ijzer uit vlees door de 'vleesfactor' laag ingeschat: Als de in de literatuur maximale biobeschikbaarheid* voor beide ijzervormen (35% voor heem-ijzer [14] [30] en 15% voor niet-heem-ijzer [11]) wordt berekend zal 0.76 mg beschikbaar zijn. Al met al geeft dit stukje vlees – zonder rekening te houden met het feedbackmechanisme en de verhoogde opname bij hemochromatose – een stijging van het serum-ferritine van meer dan 275 mg per jaar. Vervanging van 100 gram rundvlees per dag door een ijzerarm product zal dan ook een aderlating per jaar kunnen verminderen²⁵.

Ter verduidelijking: bovenstaande is theoretisch geschetst voor een gangbaar portie rundvlees. Evenwel is deze inschatting redelijk aannemelijk aangezien hemochromatosepatiënten het ijzer beter opnemen dan niet-hemochromatosepatiënten.

Als geen vlees gegeten wordt, is met name de kans op tekorten aan een aantal voedingsstoffen groter. Dit geldt in het bijzonder voor vitamine B12. Dagnelie [82] berekende dat de aanbevolen dagelijkse inname (voedingsstof)* van 2.8 µg per dag haalbaar is indien 2-3 keer per week vlees gegeten wordt. Daarnaast kan in plaats van vlees ook met twee keer vis per week volstaan worden om de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (voedingsstof)* vitamine B12 binnen te krijgen. Ook zal de aanbeveling gehaald worden bij een forse zuivelconsumptie, en wel bij meer dan 3 glazen melk

23 Uitgaande van een biobeschikbaarheid* van heem- en niet-heem-ijzer van respectievelijk 25 [30] [14] en 10% [11].

24 Eiwit afkomstig van schimmels, gisten of zwammen.

25 Gegevens zijn gebaseerd op aannames dat 1 µg/l ferritine overeenkomt met 7.5 mg lichaamsijzer en dat afname 500 ml bloed een daling van het ferritine-gehalte geeft van 33 µg/l, wat neerkomt op 250 mg lichaamsijzer [74].

en meer dan twee plakken kaas per dag [82]. Vis bevat ten opzichte van (andere) vleessoorten weinig ijzer en weinig heem-ijzer [35]. Het is dan ook voor hemochromatosepatiënten een goede vitamine B12-bron.

Naast vitamine B12 komt de inname van andere B-vitamines in gevaar bij een met name vegetarische voeding. Vlees is namelijk rijk aan vitamine B3 en vooral varkensvlees bevat veel vitamine B1 [80]. Adequate inname van deze stoffen is zeer waarschijnlijk ook haalbaar wanneer tweemaal per week vis gegeten wordt. Tweemaal per week vis – waarvan eenmaal per week vette – is dus ook voor hemochromatosepatiënten aanbevelenswaardig.

Vlees is ook een rijke zinkbron. Wat de consequenties zijn voor een hemochromatosepatiënt die geen vlees (eventueel tweemaal per week (vette) vis) eet voor wat betreft de zinkinname is een nog openstaand vraagstuk. Sowieso lijkt het erop dat ijzer en zink met elkaar concurreren om eenzelfde receptor op de cel [83]. Ook zijn er aanwijzingen dat niet alleen de opname van ijzer, maar ook die van andere metalen verstoord is bij hemochromatose [84]. Het is dan ook goed mogelijk dat veel meer of juist minder wordt opgenomen bij hemochromatose. Nader onderzoek moet uitwijzen of de opname van zink bij hemochromatose minder, meer of gelijk is voordat hier consequenties voor wat betreft de voedingsinname uit kunnen worden getrokken.

HFE-hemochromatosepatiënten doen er verstandig aan hun vleesconsumptie te beperken en tweemaal per week (vette) vis te eten; niet alleen vanuit het perspectief van ijzerstapeling, maar ook met het oog op het risico op bijkomende ziekten (bijvoorbeeld die van hart- en bloedvaten). Indien hemochromatosepatiënten vlees willen eten, hebben vleessoorten die weinig of geen (heem-)ijzer bevatten de voorkeur. Als vuistregel is hiervoor aan te houden: hoe roder, hoe meer heem-ijzer. Een uitzondering op deze regel is orgaanvlees, dat evenwel rijk is aan (niet-heem-) ijzer; 100 gram lever levert bijvoorbeeld gemiddeld de volledige aanbevolen dagelijkse inname (voedingsstof)* per dag voor mannen en vrouwen ouder dan 50 jaar [35] [85].

Het is verstandig een alternatief voor het vlees te eten om andere in vlees aanwezige stoffen binnen te krijgen. Hiertoe kan een kant-en-klaar (niet-ijzer-verrijkt) vleesvervangend product dienen, maar ook andere eiwitbronnen kunnen worden gebruikt: kip, vis, eieren, kaas, noten, peulvruchten (of afgeleiden, zoals de sojaproducten tahoe/tofu, tempeh), pinda's, pitten en zaden. Deze producten bevatten geen heem-ijzer en relatief weinig niet-heem-ijzer. Daarnaast leveren ze veel andere vitamines en mineralen die ook in vlees aanwezig zijn en kunnen ze dan ook zonder problemen worden gebruikt ter vervanging van vlees(waren). Ter afwisseling kan ook voor eiwitrijke gewassen – zogenaamde pseudogranen – gekozen worden als vervanger van vlees en aardappelen, rijst of pasta. Redelijk goed verkrijgbare varianten zijn quinoa en amarant. Geen van de vleesvervangers leveren de stoffen die het vlees bevat; daarvoor is het als voedingsmiddel ook uniek. Afwisseling van de soorten vleesvervangers zal de inname van de andere voedingsstoffen garanderen.

Indien het verminderen van de vleesinname veel moeite kost, kan gedacht worden aan tussen'oplossingen', zoals het vervangen van een deel van het vlees door een vleesvervanger, bij voorkeur op basis van zuivel, om de niet-heem- en heem-ijzeropname door calcium te onderdrukken.

Vanwege het besmettingsgevaar met de bacterie *Vibrio vulnificus* en de fatale gevolgen geldt het advies om geen rauwe schaal- en schelpdieren of bereid voedsel dat is besprenkeld met zeewater te eten. Gekookte zeedieren waar niet naderhand nog eens zeewaterdruppels over gegoten zijn, kunnen zonder risico worden gegeten [58] [84]. De bacterie komt in Europa niet veel voor; het is daarom vooral relevant om er alert op te zijn in Amerika en Azië [79].

5.7 Bak-, braad- en frituurproducten, olie en halvarine

Vetproducten als broodsmeeersels en bak- en braadvetten zoals halvarine en margarine zijn vrij van ijzer. Het gebruik van een vloeibare variant bak- en braadvet (met een hoog gehalte aan meervoudig onverzadigd vet) is aan te bevelen om het risico op hart- en vaatziekten te beperken.

5.8 Dranken

Drinkvocht kan door het gehalte aan ijzer zelf en dat van vitamine C en alcohol leiden tot een hogere ijzerinname of -opname. Diverse soorten drank leveren uiteenlopende hoeveelheden ijzer. Pleegzusterbloedwijn is bijvoorbeeld een uitschieter met 10 mg per glas van 100 ml. Water, thee, jenever, bier (exclusief oud bruin) en de meeste frisdranken (geen sappen) bevatten geen of een verwaarloosbare hoeveelheid ijzer. Bij het drinken van koffie wordt ijzer ingenomen; 0.3 mg bij een kopje van 125 ml. Ook de meeste wijnen, veel likeursoorten, een aantal whisky's en oud bruin bier dragen bij aan de ijzerinname. Verder zijn likeur, whisky, bier en andere alcoholische dranken niet aan te bevelen vanwege het alcohol dat de ijzeropname stimuleert en om (verdere) schade aan de lever te voorkomen.

Afhankelijk van wat en hoeveel gedronken wordt, kan de bijdrage van het drinkvocht aan de ijzerinname snel oplopen. 1 glas (150 ml) sinaasappelsap, 3 kopjes (van 125 ml) koffie, een beker (150 ml) chocolademelk en 100 ml wijn levert 3.2 mg ijzer. Vervanging van dit vocht door thee, melk en ander frisdrank geeft op jaarbasis een vermindering van de ijzeropname met 117 mg (bijna een halve aderlating)²⁶. Deze inschatting kan laag zijn omdat geen rekening gehouden is met het opname-versterkende effect van vitamine C en alcohol en omdat het drinken van sterke zwarte thee bij maaltijden het aantal benodigde aderlatingen mogelijk vermindert. Vruchtensap kan vanwege de bijdrage van vitamine C het beste gedronken worden zonder consumptie van andere ijzer-bevattende voedingsmiddelen.

5.9 Overig

Chocolade en zwarte olijven bevatten relatief veel ijzer. Chocolade is als lekkernij geen noodzakelijk voedingsmiddel om gezond te blijven. Pure chocoladehagelslag levert per portie broodbeleg 1.2 mg ijzer. Bij het gebruik van een portie per dag geeft dat op jaarbasis een inname van 44 mg ijzer van alleen de hagelslag. Melkchocolade levert ongeveer de helft van het ijzer van de pure variant en kan dan ook beter genuttigd worden²⁷. Het ijzergehalte van zwarte olijven kan hoger zijn dan andere olijven door toevoeging van ijzergluconaat, dat dan dient ter behoud van de zwarte kleur. Een portie zwarte olijven van 20 gram levert op die manier 3.4 mg ijzer.

Zoals beschreven kan het gebruik van kookmateriaal bijdragen aan een hogere ijzerinname: Met name als zure producten langere tijd worden bereid in (roestvrij)stalen en/of gietijzeren pannen is dit een aandachtspunt.

De meeste voedingssupplementen zijn multi-vitamine en mineralenpreparaten en bevatten ook ijzer. Het gehalte aan ijzer loopt sterk uiteen. Een voeding zoals aanbevolen door het Voedingscentrum zal voor het gros van de gezonde Nederlanders voldoende vitamines en mineralen leveren om gezond te blijven. Aanvulling via preparaten zal dan ook voor hen niet nodig zijn. Ook voor hemochromatosepatiënten bestaat nog geen advies om extra vitamines en/of mineralen in te nemen. Mocht het gebruik van een preparaat nodig zijn, is het verstandig te kiezen voor een tablet dat geen ijzer en vitamine C bevat, mits er geen ijzertekort bestaat (bijvoorbeeld door teveel of te diep adersletten).

26 Uitgaande van een absorptie*-efficiëntie van 10% [11] en verwijdering van 250 mg ijzer per aderlating [74].

27 Schriftelijke reactie van mevrouw M. Jansen, teamlid NEVO bij het Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu dd. 19-05-2011: "Het ijzergehalte van chocoladeproducten is bij ons in een eerder stadium ook wel een punt van discussie geweest. In 1990 zijn er analyses gedaan op melkchocolade en daar kwam het gehalte van 3,2 mg ijzer/100g uit. Voor pure chocolade zijn deze gehalten toen overgenomen. Code 717 is een recept van hazelnoot en melkchocolade en komt afgerond op het zelfde gehalte neer. In 2000 hebben we gegevens gekregen van verschillende soorten chocolade broodbeleg via fabrikant De Ruijter. Zij hadden dit gehalte berekend op basis van de ingrediënten. Aangezien dit gehalte een stuk hoger lag dan 'gewone' chocolade hebben we gecorrespondeerd met een producent en daaruit bleek dat het hoge gehalte wel zou kunnen kloppen. Bij ons was toen de twijfel of we op basis hiervan ook de andere chocoladeproducten moesten aanpassen, dit zou dan een inschatting van ons worden, aangezien we geen analysegegevens tot onze beschikking hebben. Dit hebben we toen niet gedaan. Achteraf gezien denk ik dat we mogelijk wel een aanpassing hadden moeten doen voor code 432, pure chocola, aangezien deze toch altijd hoger zou moeten liggen dan melkchocolade, omdat er meer cacaomassa in zit."

Naast aandachtspunten voor bepaalde ijzer-rijke voedingsmiddelen of producten die de opname versterken of beperken, is het belangrijk om overgewicht te voorkomen. In verschillende onderzoeken [34] [39] [64] bleek namelijk een positief verband te bestaan tussen de Body Mass Index* en de ferritine-waarden: hoe hoger de Body Mass Index*, hoe hoger de serum-ferritine-waarden. Het nastreven en behoud van een Body Mass Index* tussen de 20 en 25 is dan ook aan te bevelen.

6 Conclusies

De richtlijnen voor de behandeling van hemochromatose zijn vooral gericht op het 'oplossen' van de gevolgen van de genetische afwijking. Het verwijderen van het teveel gestapelde ijzer door aderlaten wordt als prominente therapie voorgesteld en aandacht voor het voorkomen van verhoogde ijzer-waarden is onderhevig aan voorzichtigheid, gesteld vanuit de 'last' die het volgen van een dieet met zich meebrengt. Ook al zullen voedingsveranderingen het aderlaten tijdens de onderhoudsfase meestal niet vervangen, toch kunnen ze invloed hebben op de hoeveelheid ijzer die zich per tijdseenheid stapelt. Uiteraard verschilt de mate van ijzerstapeling van persoon tot persoon. Zo is deze afhankelijk van de gebruikelijke voedingsgewoonten. Daarnaast wordt deze bepaald door het verschil in de mate waarin meer ijzer wordt opgenomen. Personen met de homozygote C282Y (C282Y/C282Y) en de compound heterozygote vorm (C282Y/H63D) van HFE-hemochromatose zullen de meeste winst behalen vanwege de grootste kans op ijzerstapeling. Zij doen er daarom verstandig aan hun ijzerinname tot het minimale terug te brengen.

Bij het zover mogelijk reduceren van de ijzeropname moet het waarborgen van de inname van andere vitamines en mineralen voorop staan. Vandaar dat de aanbevolen dagelijkse hoeveelheden (voedingsmiddelen)* per dag van het Voedingscentrum als uitgangspunt dienen. Een eerste nadrukkelijk belangrijk aanvullend aspect hierbij is de vleesinname. (Rood) Vlees is als bron van het goed opneembare heem-ijzer niet aanbevelenswaardig bij HFE-hemochromatose. Bij het eten van tweemaal (vette) vis per week zijn tekorten aan voedingsstoffen die vlees en vleeswaren leveren niet te verwachten. De andere dagen van de week kan gekozen worden voor een (niet met ijzer-verrijkte) vleesvervanger zoals eieren, kaas, noten, peulvruchten (waaronder sojaproducten zoals tahoe/tofu, tempeh), pinda's, pitten, vis en zaden. Vanzelfsprekend worden hiervan de niet met ijzer-verrijkte soorten geadviseerd. Ook voor andere met ijzer-verrijkte voedingsmiddelen geldt dat – hoewel niet goed bekend is wat de opname van het toegevoegde ijzer is bij hemochromatose –, hemochromatosepatiënten deze beter kunnen vermijden, mede omdat er voor de meeste producten onverrijkte alternatieven zijn.

Alcohol moet door hemochromatosepatiënten worden vermeden. Op meerdere manieren heeft het een nadelig effect op het beloop van (bijkomen)de ziekte. Niet alleen de personen met de grootste kans op ijzerstapeling doen er verstandig aan geen alcohol te consumeren; ook personen met de minder 'ernstige' varianten C282Y/wt, H63D/wt en H63D/H63D doen er verstandig aan alcohol te laten staan.

Wanneer een patiënt behoefte heeft aan het gebruik van een vitamine- en mineralensupplement, kan in overleg met de arts indien geen ijzergebrek bestaat een ijzervrij multi-vitaminepreparaat worden ingenomen. De hoeveelheid vitamine C die totaal via (die) preparaten wordt ingenomen, kan het beste beneden de 500 mg zijn.

Het is onmogelijk om een voorspelling te doen van het effect van voedingsveranderingen op de stapeling van het ijzer in het lichaam. Naast het feit dat dit afhangt van de genafwijking en de voedingsgewoonten van de persoon, is de opname namelijk afhankelijk van heel veel andere factoren, zoals de momenten van maaltijden en de ijzer-behoefte. Een ander aspect is de interactie met andere voedingsstoffen, die een stimulerend en remmend effect op de ijzeropname kunnen hebben. Van deze stoffen is echter niet duidelijk aan te geven wat het effect ervan op de ijzeropname is. Toch is deze vermoedelijk beperkt.

Al met al blijven vlees, alcoholische dranken en ijzer-verrijkte voedingsmiddelen en preparaten de meest 'kwelijke' beïnvloedende factoren van de ijzerstapeling. Evenwel is het niet ondenkbaar dat door redelijke verandering in het voedingspatroon twee aderlatingen per jaar achterwege gelaten kunnen worden. Of het volgen van een dieet opweegt tegen vermindering van het aantal aderlatingen, is ter beoordeling van de patiënt.

7 Discussie

Het opgestelde voedingsadvies komt vrij veel overeen met de bestaande voedingsaspecten bij HFE-hemochromatose. De eventuele invloed van vlees, dieetpreparaten en ijzer-verrijkt meel en de vaststaande bijdrage van alcohol aan de stapeling van ijzer is genoemd in de Nederlandse richtlijnen [5] voor en in artikelen [9] [58] over de behandeling van hemochromatose. Het drinken van zwarte thee bij de maaltijden staat ook meerdere keren als mogelijk gunstig aanvullende ‘therapie’ beschreven [5] [6] [58]. Ook al haalden de diverse onderzoekers niet allemaal dezelfde voedingsmiddelen aan, de hiervoor beschreven adviezen ‘dekken’ wat eerder is aangehaald.

Wat verschilt is de idee omtrent de meerwaarde van het volgen van een dieet bij hemochromatose. Met één keer aderlaten kan 250 mg ijzer in één keer verwijderd worden [74], terwijl via de voeding bij personen met een gezonde ijzerhuishouding maar hoogstens 5 mg en bij hemochromatosepatiënten waarschijnlijk 8-10 mg per dag opgenomen wordt [29]. Daarnaast bedraagt de hoeveelheid ijzer die per dag het lichaam binnenkomt maar 1/20 van de totale hoeveelheid die per dag door het bloed circuleert [2]. Dat wat er aan informatie voorhanden is doet dan ook vermoeden dat het aandeel van voeding aan de ‘behandeling’ van ijzerstapeling niet veel meerwaarde heeft als het uitgezet wordt tegen aderlaten.

Voor een ondermaatse rol van voeding is in het geheel ook geen bewijs. Meerdere onderzoekers [12] [24] [86] wijzen ook op een potentiële rol die voor voeding is weggelegd of komen anders wel met de opmerking dat er geen bewijs is dat voeding geen rol speelt. Ook onderzoek van McCune et al. [40] geeft hier blijk van, met het gegeven dat 43% van de variabiliteit in de transferrine- en serum-ferritine-waarden van eerstegraad familieleden van C282Y-homozygoten niet verklaard kan worden door de in het door hun model opgenomen genetische, psychologische en leefstijl factoren.

Hoewel het correct is dat aderlaten een sneller effect heeft dan voedingsveranderingen, is het aannemelijk dat de combinatie van aderlaten en voedingsaanpassingen de beste behandeling is bij hemochromatose. Met voedingsveranderingen kan wellicht het aantal benodigde aderlatingen verminderd worden. Dat deze preventieve manier voor ijzerstapeling nagenoeg geen aandacht krijgt is vrij opmerkelijk aangezien – hoewel er (bijna) geen onderzoek naar gedaan is – te verwachten is dat aderlaten ook impact heeft op andere gezondheidsaspecten, zoals bijvoorbeeld de vitaminestatus van de patiënten.

De klachten van vermoeidheid na aderlaten kunnen verband houden met de diepte van aderlaten. Op dit moment is 50 µg/l de waarde voor het serum-ferritine die geldt als ‘eindpunt’ van het aderlaten. Dit is geen wetenschappelijk onderbouwde waarde [5], maar is opgesteld 1) vanuit de theorie dat het nodig is om voor lagere ijzerconcentraties in lichaamswefsel een ijzertekort te veroorzaken, en 2) om in ieder geval een richtlijn te hebben [6]. Er blijkt veel discussie te zijn over deze afkapwaarde. Dit omdat al jaar en dag bekend is dat de opname het hoogste is na het aderlaten en daarna daalt tot een volgend moment van aderlaten [20]. Ter voorkoming van een (snelle) stijging van het ferritine is het verstandig – vooral korte tijd na het aderlaten – de ijzerinname te beperken om te zorgen dat zo min mogelijk ijzer opgenomen wordt. Diep aderlaten geeft echter een grotere ‘gevoeligheid’ voor de doorvoer van ijzer van de darmcel naar het bloed en hier valt mogelijk bijna niet ‘tegen’ te eten. Nog een argument voor het aanhouden van een hogere ‘instelwaarde’ bij/na het aderlaten zijn de serum-ferritine-waarden van de bevolking. Deze lagen bij de Framingham Heart Study op 108 µg/l voor mannen en 72 µg/l voor vrouwen [44] en waren in een studie van Alexander et al. 36.6 µg/l en 13.6 µg/l voor volwassen mannelijke en vrouwelijk vegetariërs respectievelijk. Bij het aanhouden van een hogere ferritine-waarde na aderlaten is het wellicht voor de patiënt ook minder frustrerend om dieet te houden, aangezien de inspanningen zich dan beter vertalen naar de serum-ferritine-waarden.²⁸ Recent pleitten Ramos

28 Naast een discussie omtrent de afkapwaarde na aderlaten is het ook reëel vragen te stellen bij de normaalwaarden, die tot 200 en 300 µg/l gaan voor vrouwen en mannen respectievelijk. Het blijkt dat een vijfde van de vrouwen en tweevijfde van de mannen al ijzer gestapeld hadden in de lever, terwijl het serum-ferritine nog onder de vermelde maximale normaalwaarden lag [87].

et al. [88] ook voor aanpassing van de afkapwaarde bij aderlaten vanwege de hogere opname bij lagere serum-ferritine-waarden.

Het aantal aderlatingen dat uiteindelijk verminderd kan worden bij het opvolgen van een voedingsadvies is niet aan te geven. De meerwaarde van het dieet zal – gerelateerd aan de stapeling en de voedingsgewoonten – verschillen van persoon tot persoon. Voedingsveranderingen kunnen een verklaring zijn voor het feit dat de helft van een twintigtal patiënten die over een periode van ruim vier jaar werden gevolgd geen aderlatingen na de depletiefase* behoefden [74]. Theoretisch beschouwd kan het – vasthoudend aan een volwaardige voeding – meer dan een aderlating per jaar zijn. Vandaar dat het niet reëel is vast te houden aan de opvatting dat voedingsveranderingen een geringe meerwaarde in vergelijking tot aderlaten kennen.

Daarbij: Ook al heeft voeding een bijna verwaarloosbaar effect op het totaal aantal aderlatingen per jaar, voor de patiënt kan er alle reden toe zijn om een voedingsadvies op te volgen. Ten eerste zal daar ook een eigen 'effort' aanwezig zijn; de behoefte zelf meer/iets bij te dragen aan het voorkomen van (klachten en/of ernstige complicaties) ijzerstapeling. Ten tweede wordt de impact van het aderlaten in verhouding tot het volgen van een dieet voor de patiënt door de arts mogelijk onderschat [12]. Aderlaten is voor veel patiënten een heel onprettige aangelegenheid: 95% van de patiënten die aderlatingen ondergingen, gaf aan een pil met 5% kans op ernstige negatieve gevolgen te willen slikken om niet te hoeven aderlaten [6]. Het belang van voeding lijkt dan ook een boodschap die in het algemeen nog onderkend moet worden door artsen. Een activerende houding van artsen op voedingsgebied zal de patiënt kunnen ondersteunen bij het inspelen op zijn ziekte door waar mogelijk veranderingen aan te brengen.

De arts zal de patiënt over een aantal punten goed kunnen informeren: Ten eerste moet de patiënt weten dat de ziekte hemochromatose blijft, omdat de genetische afwijking niet door voeding ongedaan gemaakt kan worden. Aderlaten zal daarom ook blijvend nodig zijn als de ferritine-waarden te hoog zijn. Het valt echter uit te proberen de ijzerstapeling zoveel als mogelijk te beperken door voedingsaanpassingen. De patiënt moet daarbij weten dat het niet realistisch en ongezond is om de ijzerinname tot nul te reduceren. Een voeding die alle overige noodzakelijke voedingsstoffen levert, is belangrijker dan het vermijden van al het ijzer in de voeding. Ten derde is het voor de patiënt goed om te weten dat het effect van voedingsveranderingen afhangt van de mate waarin stapeling plaatsvindt en de mogelijkheden die er nog in de voeding zijn om de inname of opname van ijzer te verminderen. Verder zal de patiënt moeten weten dat voedingsveranderingen de aan hemochromatose verbonden klachten niet direct 'oplost' of voorkomt. Het effect is niet direct zichtbaar, maar – afhankelijk van de frequentie van het aderlaten – over een lange termijn. Ondersteuning van de patiënt waar het de voeding betreft zal zich dan ook concreet vertalen in het evalueren van de stijging van het serum-ferritine over een bepaalde periode. Ook is het motiveren van de patiënt vandaar een punt van aandacht. Het is goed als de patiënt weet dat hij er goed aan doet om veranderingen in zijn/haar voedingspatroon langzaam te implementeren. Op die manier is het voor de lange termijn het beste vol te houden. Een verwijzing naar een diëtist bij vragen of motivatieproblemen van de patiënt valt te overwegen.

Naast meer aandacht voor voeding bij de behandeling van hemochromatosepatiënten mag meer aandacht komen voor de preventie van het tot uiting komen van de ziekte door klachten. Aan de personen die gediagnosticeerd worden met een afwijking van het HFE-gen*, maar die nog geen (te) hoge serum-ferritine-waarden hebben, kan het voedingsadvies ook gegeven worden, zodat hij/zij kan trachten het moment van het ontstaan van klachten uit te stellen. Dat de patiënt gemotiveerd is dit te doen bleek uit onderzoek van Allen et al. [41]. Ondanks dat aangegeven was dat het niet hoefde, verminderde bijna één vijfde deel van de dragers* die serum-ferritine-waarden die nog als 'normaal' beschouwd worden, zijn/haar vleesinname. Daarnaast volgde een groot deel het advies voor het verminderen van de alcoholinname en het supplementgebruik op [41]. Zo kan door veranderingen in de voeding het moment van het ontstaan van klachten uitgesteld en de prevalentie van het aantal hemochromatosepatiënten verminderd worden.

Vanuit dit oogpunt geldt dit voedingsadvies voor één op de tweehonderd personen. Helaas weet het gros van deze personen niet dat hij/zij meer ijzer stapelt, omdat ze niet weten van de genetische afwijking. Dit punt snijdt de discussie aan van de mogelijkheden van screening op

bevolkingsniveau. Vooralsnog wordt in Nederland niet gescreend omdat dit hoge foutpositieve uitslagen geeft en de prevalentie van hemochromatose te laag is [5].

Specifieke andere punten bij de preventie van hemochromatose betreffen het gebruik van ijzer-verrijkte voedingsmiddelen en voedingssupplementen met ijzer en bloeddonthaties. Het gebruik van deze producten leidt tot meer gevallen en 'vroegere' ontdekkingen van hemochromatose. Vanuit dit oogpunt is een (verdere) discussie over het nut van het toevoegen van ijzer aan voedingsmiddelen boven het uitgeven van supplementen met ijzer bij bewezen anemie op zijn plaats. Daarnaast is ook aan de personen met aanleg voor ijzerstapeling het dringende advies te geven om bloeddonthor te worden. In een studie van Allen et al. [41] werden bijna de helft van de personen na ontdekking van de C282Y-homozygotie bloeddonthor.

Al met al is het dus onjuist om voeding als onderdeel van de behandeling van hemochromatose als weinig effectief te beschouwen. De patiënt en behandelaar(s) moeten realiseren dat het effect van voedingsveranderingen niet à la minute merkbaar is, in tegenstelling tot de afvoer van het ijzer bij een aderlating.

8 Aanbevelingen

Bij het opstellen van het voedingsadvies kwamen hiaten naar voren die vragen om meer en verder onderzoek naar de effecten van voeding bij hemochromatose.

Ten eerste waar het gaat om de fysiologische en epidemiologische onderbouwing van de link tussen voeding en ijzerstapeling. Op het gebied van de fysiologie* verschijnt nog steeds veel onderzoek naar (invloeden van genetische afwijkingen op) de verschillende receptoren die betrokken zijn bij de ijzeropname. Observationele en experimentele mens-studies zijn er de laatste jaren echter weinig verschenen. Veel van dit soort onderzoeken zijn dus gedateerd en daardoor gebaseerd op onbekende genetische afwijkingen, zonder duidelijke begripsbepaling(en). Daarnaast telden de onderzoeken vaak weinig (proef)personen. Ook beperkte de variatie van gen-defecten het doen van een voorspelling van het effect van het volgen van een dieet. Verder was de duur van het onderzoek soms niet optimaal om een resultaat als 'gedegen' te beschouwen. De opstellers van de Richtlijn *Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose* [5] kwamen tot eenzelfde conclusie: "In het algemeen kan over de gevonden literatuur worden gesteld dat de bronartikelen waarnaar wordt verwezen vaak zijn geschreven voordat genetische diagnostiek beschikbaar was, dat er geen eenduidige en soms helemaal geen definitie van hereditaire hemochromatose wordt gegeven en dat de methodologische kwaliteit veelal laag is (case-reports, observationeel onderzoek* zonder controlegroep*, lage aantallen deelnemers en niet-geblindeerde of niet bij iedereen op dezelfde wijze toegepaste diagnostiek)." [5] Ook Swinkels et al. [19] concludeerden dat "Met name de laatste 10 jaar in de literatuur weinig bewijzen voor handen zijn voor wat betreft de diagnostiek en behandeling." [19]. Hier mag dus meer aandacht voor komen, zeker waar het gaat om het opvolgen van de opgestelde adviezen na de diagnose hemochromatose.

Daarnaast is het ook wenselijk indien meer aandacht komt voor andere voedingsaspecten bij hemochromatose. Zo zal het nuttig zijn om meer te weten te komen over de hoeveelheid vitamines en mineralen die tijdens het aderlaten verloren gaan. Ook de invloed van hemochromatose op de opname van andere metalen zoals cobalt, zink en lood en de rol van andere voedingsstoffen zoals bepaalde vitamines bij (het verhinderen van) de ijzeropname mag meer aandacht krijgen. Daarnaast zal het goed zijn onderzoek te doen naar de mogelijkheid om schadelijke effecten van vrij ijzer in het bloed ongedaan te maken. Op deze manier kunnen wellicht bepaalde klachten van patiënten zoals gewrichtsklachten worden 'opgelost'. Tegelijkertijd kan dan gerichter advies met betrekking tot het eventueel gebruik van voedingssupplementen gegeven worden.

Verder zou de discussie aangaande ijzer-verrijkte voedingsmiddelen en de limiet van ijzer in voedingssupplementen verder aangezwengeld mogen worden. Om meer gevallen van hemochromatose in de toekomst te voorkomen is het wellicht goed om alleen op recept voedingssupplementen met ijzer te verstrekken. Daarnaast zal bij de wens van het verrijken van voedingsmiddelen met ijzer (en eventueel met andere micronutriënten) een groep experts bij elkaar moeten komen om de pro's en contra's te bespreken en aldoende tot een juiste oplossing te komen voor het eventueel met verrijkte producten op te lossen probleem. In de loop van de tijd kan zodoende ook geëvalueerd worden of het effect is bereikt. In onontwikkelde landen is dit reeds de gebruikelijke gang van zaken; daar worden 'National Fortification Alliances' opgericht voordat toegestaan wordt dat een product wordt verrijkt. Politici, industrie, internationale organisaties en burgerlijke organisaties van het land zelf nemen deel aan de overleggen om het beleid van legalisatie en regulatie rondom de verrijking kracht bij te zetten²⁹.

Tot slot zal het goed zijn als de ziekte en de plaats van voeding meer bekend wordt onder artsen en diëtisten. Artsen zouden patiënten kunnen doorverwijzen naar diëtisten voor een passend dieetadvies en een eventuele inschatting van het effect van voedingsveranderingen. Registratie van de effecten is wenselijk om zodoende op termijn een betere onderbouwing van het voedingsadvies te hebben.

²⁹ Zie ook: [http://www.gainhealth.org/programs/gain-national-fortification-program/national-fortification-alliance //](http://www.gainhealth.org/programs/gain-national-fortification-program/national-fortification-alliance//) 2001, acces date 07-04-2011.

Nawoord

Een voedingsadvies bij hemochromatose is opgesteld. Echter waren de conclusies minder vaststaand dan vooraf gehoopt. Niet voor niets gaven Adams en Baron [58] aan dat “een wetenschappelijk gefundeerd dieetadvies voor patiënten met hemochromatose, de snelheid van toename van de ijzeropslag bij hemochromatosepatiënten en de expressiviteit van ijzerstapeling te wijten aan hemochromatose in de populatie kan verlagen.” Veel internationale hemochromatoseverenigingen hebben een voedingsadvies, maar zonder wetenschappelijke basis. Op het internet zweven ook diverse adviezen die tot onnodige beperkingen leiden en/of onverantwoord zijn omdat het de voeding onvolwaardigheid maakt. Het is de hoop dat dit rapport veel vragen bij hemochromatosepatiënten wegneemt, en dat het daarnaast een aanzet is voor meer onderzoek om de vragen die nog open staan en zijn ontstaan verder uit te werken.

Het verder zoeken van en uitpluizen van toegepaste onderzoeken en het zoeken naar de fysiologie* van specifieke voedingsstoffen die de opname van heem- of niet-heem-ijzer bevorderen of remmen en de invloed van ijzersoorten die bij verrijking van voedingsmiddelen worden gebruikt, kan wellicht enige duidelijkheid scheppen omtrent voedingsveranderingen bij hemochromatose, die evenzo zullen gelden voor familieleden van hemochromatosepatiënten die weten dat ze het genotype hebben, maar waarbij de ijzerstapeling nog niet dusdanig is gevorderd dat ze klachten hebben.

Met name voor de groep geïnteresseerden en gemotiveerden is dit verslag geschreven; zij die willen weten waar ze op kunnen letten en zij die bereid zijn om voeding waar nodig aan te passen. Met de aandachtspunten kunnen zij bijvoorbeeld nagaan wat het effect is op de ijzerstatus, of het bijvoorbeeld een aderlating per jaar kan verminderen, zoals een patiënt die zijn ervaringen op het internet deelde:

“My husband and I both have HH. I’m homozygous C282Y and he’s a compound H63D/C282Y. He probably would eat a “whole cow every 3 months”, drinks alcohol and never thinks about the iron content of his diet. His recent tests showed Ferritin of 33 and Tsat of 35%. He only phlebs 3 times a year. I rarely eat red meat, take care about dietary iron intake, drink tea with meals and no longer touch alcohol. My latest tests show Ferritin of 77, Tsat of 93%, my serum iron is always high and I haven’t had a phleb since February 2009. HHers still require some dietary iron and we each have different iron loading patterns. Micro-managing your diet could come close to taking over your life and won’t necessarily make too big a difference to your phlebbing schedule.”

Al is het standaard een dankwoord te verwerken, het dankwoord hierna is er niet minder standaard om: Dank gaat uit naar de begeleidingscommissie, in het bijzonder Irene Gosselink en Alida Melse voor hun directe begeleiding van het project. Daarnaast is een ‘bedankt’ op zijn plaats aan de hemochromatosepatiënten voor hun inbreng in ruime zin: het regelmatig voorzien van allerlei informatie, het stellen van vragen, het geven van opmerkingen etcetera. Door hun bijdrage is dit verslag er eentje geworden door en voor de hemochromatosepatiënt.

Verklarende woordenlijst

Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid/aanbevolen dagelijkse inname (voedingsstof)	De aanbevolen hoeveelheid van een specifieke voedingsstof om per dag in te nemen, gebaseerd op een ruime dekking van de gemiddelde behoefte van de Nederlandse bevolking
Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid/aanbevolen dagelijkse inname (voedingsmiddel)	Een aanbevolen hoeveelheid van een specifieke voedingsmiddelengroep om per dag in te nemen, om de inname van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (voedingsstoffen) voor het grootste deel van de Nederlandse bevolking na te streven
Absorptie	Opname
Absorptie-studie	Onderzoeken die gericht zijn op het meten van de opname van een voedingsstof in het lichaam
Biobeschikbaarheid	De mate waarin een voedingsstof kan worden opgenomen in het lichaam
Body Mass Index	Maat voor de verhouding tussen het lichaamsgewicht en de – lengte, veelal gebruikt om een indicatie te krijgen van over – of ondergewicht (ook wel omschreven als Quetelet Index en afgekort tot BMI en QI)
Controlegroep	Die groep personen bij een onderzoek naar het effect van een bepaalde behandeling of ingreep die de te onderzoeken behandeling of ingreep niet ondergaat (zie bijlage II)
Depletiefase	De eerste periode na de diagnose hemochromatose, waarin het overschot aan ijzer in het lichaam in korte tijd wordt teruggebracht door aderlaten
Drager	Een persoon die een kopie van een gemuteerd, ziekteverwekkend gen draagt en die (niet op jeugdige leeftijd) symptomen van de ziekte heeft, maar het gemuteerde gen wel kan doorgeven aan zijn of haar kinderen
Enhancer	Een stof of omstandigheid die de absorptie* van een voedingsstof bevordert
Experimentele studie	Het onderzoeken van een bepaald aspect door omstandigheden opzettelijk te veranderen (zie bijlage II)
Fysiologie	De wetenschap met betrekking tot het functioneren van levende organismen
Hepcidine	Een hormoon dat het ijzermetabolisme in het hele lichaam reguleert
HFE-eiwit	Een eiwit dat betrokken is bij de ijzer-opname
HFE-gen	Het stukje DNA waardoor vorming van het HFE-eiwit* mogelijk is
Idiopathisch	Zonder bekende oorzaak (hemochromatose kon voor de mogelijkheid van het bepalen van de genetische mutatie alleen op basis van de symptomen worden gediagnosticeerd)

Inhibitor	Stof of omstandigheid die de absorptie* van een voedingsstof verslechtert
Interventiegroep	Die groep personen bij een onderzoek naar het effect van een bepaalde behandeling of ingreep die de te onderzoeken behandeling of ingreep ondergaat (zie bijlage II)
Isotopen-studie	Onderzoek naar de opname van een voedingsstof waarbij gebruik gemaakt wordt van bepaald geladen deeltjes
Multiple-meal-studie	Een onderzoek waar het effect van meerdere maaltijden wordt gemeten
Observationeel onderzoek	Het onderzoek waarbij door middel van waarneming van effecten relaties worden gezocht
Single-meal-studie	Een onderzoek waar het effect van een maaltijd wordt gemeten
Statistisch significant	Een benaming om uit te sluiten of een gevonden resultaat wel of niet op toeval berust (meestal wordt hiervoor een betrouwbaarheid van 95% aangehouden, aangeduid met ' $p < 0.05$ ')

Referenties

1. Castenmiller, J.J., et al., *The food matrix of spinach is a limiting factor in determining the bioavailability of beta-carotene and to a lesser extent of lutein in humans*. J Nutr, 1999. **129**(2): p. 349-55.
2. Hentze, M.W., et al., *Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism*. Cell, 2010. **142**(1): p. 24-38.
3. Hemochromatose (ijzerstapeling). 2005 16-07-2010]; Available from: [http://www.umcn.nl/Informatiefolders/4550-Hemochromatose_\(ijzersta-i.pdf](http://www.umcn.nl/Informatiefolders/4550-Hemochromatose_(ijzersta-i.pdf).
4. McCune, C.A., *Sex, drugs, and "heavy metal": does diet also matter in the clinical expression of hereditary hemochromatosis?* Mayo Clin Proc, 2008. **83**(5): p. 526-8.
5. (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), Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVvR), Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), Hemochromatose Vereniging Nederland (HVN) met ondersteuning van Commissie richtlijnenontwikkeling van de NIV, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose. 2007.
6. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis, in J Hepatol, E.A.F.T.S.O.T. Liver, Editor. 2010. p. 3-22.
7. Hemochromatose en hemosiderose. 13-05-2008 16-07-2010]; Available from: <http://www.hematologiegroningen.nl/protocollen/content/b3-1.htm>.
8. Hemochromatose. 15-10-2010]; Available from: <http://www.mlds.nl/ziekten/101/hemochromatose/>.
9. 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.
10. Singh, M., et al., *Iron bioavailability: UK Food Standards Agency workshop report*. Br J Nutr, 2006. **96**(5): p. 985-90.
11. 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.
12. 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.
13. Janssen, M.C. and D.W. Swinkels, *Hereditary haemochromatosis*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009. **23**(2): p. 171-83.
14. Hurrell, R. and I. Egli, *Iron bioavailability and dietary reference values*. Am J Clin Nutr, 2010. **91**(5): p. 1461S-1467S.
15. Choudhry, V.P., *Hepcidin and its role in iron metabolism*. Indian J Pediatr, 2010. **77**(7): p. 787-8.
16. Kroot, J.J., et al., *(Pre)analytical imprecision, between-subject variability, and daily variations in serum and urine hepcidin: implications for clinical studies*. Anal Biochem, 2009. **389**(2): p. 124-9.
17. Garry, P.J., *Iron stores related to iron absorption*. Am J Clin Nutr, 1997. **66**(6): p. 1483-5.
18. Brewer, G.J., *Risks of copper and iron toxicity during aging in humans*. Chem Res Toxicol, 2010. **23**(2): p. 319-26.
19. Swinkels, D.W., et al., *Samenvatting van de richtlijn Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose*. Ned Tijdschr Hematol, 2009. **6**: p. 143-9.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. Singh, M., et al., *Risk of iron overload in carriers of genetic mutations associated with hereditary haemochromatosis: UK Food Standards Agency workshop*. Br J Nutr, 2006. **96**(4): p. 770-3.
24. Beutler, E., *Iron storage disease: facts, fiction and progress*. Blood Cells Mol Dis, 2007. **39**(2): p. 140-7.
25. A, D.L.v.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.
26. Alexander, J. and K.V. Kowdley, *HFE-associated hereditary hemochromatosis*. Genet Med, 2009. **11**(5): p. 307-13.
27. Rochette, J., et al., *Factors influencing disease phenotype and penetrance in HFE haemochromatosis*. Hum Genet, 2010. **128**(3): p. 233-48.
28. 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.
29. Pietrangelo, A., *Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease*. N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2383-97.
30. 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.
31. 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.
32. Lynch, S., B. Skikne, and J. Cook, *Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis*. Blood, 1989. **74**(6): p. 2187.
33. Fairweather-Tait, S., *Iron nutrition in the UK: getting the balance right*. Proceedings of the Nutrition Society, 2004. **63**(04): p. 519-528.
34. 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.
35. Nederlanden, R.d.S.d., *NEVO-online, N.-o.v. 2010/2.0*, Editor. 2010, RIVM: Bilthoven.
36. West, A.R. and P.S. Oates, *Mechanisms of heme iron absorption: Current questions and controversies*. , 2008. **14**(026): p. 4101-4110.
37. Fairweather-Tait, S.J., et al., *Effect of SNPs on iron metabolism*. Genes Nutr, 2007. **2**(1): p. 15-9.
38. Greenwood, D.C., et al., *HFE genotype modifies the influence of heme iron intake on iron status*. Epidemiology, 2005. **16**(6): p. 802-5.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Hallberg, L., L. Hulthen, and E. Gramatkovski, *Iron absorption from the whole diet in men: how effective is the regulation of iron absorption?* Am J Clin Nutr, 1997. **66**(2): p. 347-56.
43. Roughead, Z.K. and J.R. Hunt, *Adaptation in iron absorption: iron supplementation reduces nonheme-iron but not heme-iron absorption from food*. Am J Clin Nutr, 2000. **72**(4): p. 982-9.
44. Fleming, D.J., et al., *Dietary determinants of iron stores in a free-living elderly population: The Framingham Heart Study*. Am J Clin Nutr, 1998. **67**(4): p. 722-33.
45. 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.
46. Pedersen, P. and N. Milman, *Extrinsic factors modifying expressivity of the HFE variant C282Y, H63D, S65C phenotypes in 1,294 Danish men*. Annals of hematology, 2009. **88**(10): p. 957-965.
47. 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.
48. Zimmermann, M. and R. Hurrell, *Nutritional iron deficiency*. The Lancet, 2007. **370**(9586): p. 511-520.

49. 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.
50. Roe, M.A., et al., *Iron absorption in male C282Y heterozygotes*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(4): p. 814-21.
51. Warenwetregeling Gebruik van additieven met uitzondering van kleurstoffen en zoetstoffen in levensmiddelen, m.v.B.Z.e. Koninkrijksrelaties, Editor. 1995, e-Overheid voor Burgers.
52. 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.
53. Powell, L.W., C.B. Campbell, and E. Wilson, *Intestinal mucosal uptake of iron and iron retention in idiopathic haemochromatosis as evidence for a mucosal abnormality*. Gut, 1970. **11**(9): p. 727-31.
54. 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.
55. Hallberg, L., *Advantages and disadvantages of an iron-rich diet*. Eur J Clin Nutr, 2002. **56 Suppl 1**(1): p. S12-8.
56. Warenwetregeling voedingssupplementen, m.v.B.Z.e. Koninkrijksrelaties, Editor. 1995, e-Overheid voor Burgers.
57. Huma, N., et al., *Food fortification strategy--preventing iron deficiency anemia: a review*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2007. **47**(3): p. 259-65.
58. Adams, P.C. and J.C. Barton, *How I treat hemochromatosis*. Blood, 2010. **22**: p. 22.
59. Barton, J.C., et al., *Iron overload and prolonged ingestion of iron supplements: clinical features and mutation analysis of hemochromatosis-associated genes in four cases*. Am J Hematol, 2006. **81**(10): p. 760-7.
60. Ocke MC, B.-R.E., Fransen HP *Dietary supplement use in the Netherlands: Current data and recommendations for future assessment 2005*, RIVM: Bilthoven.
61. Kuligowski, J. and K.M. Halperin, *Stainless steel cookware as a significant source of nickel, chromium, and iron*. Arch Environ Contam Toxicol, 1992. **23**(2): p. 211-5.
62. Zhou, Y.D. and H.C. Brittin, *Increased iron content of some Chinese foods due to cooking in steel woks*. J Am Diet Assoc, 1994. **94**(10): p. 1153-6.
63. Park, J. and H.C. Brittin, *Increased iron content of food due to stainless steel cookware*. J Am Diet Assoc, 1997. **97**(6): p. 659-61.
64. Lee, S.H., et al., *HFE gene mutations, serum ferritin level, transferrin saturation, and their clinical correlates in a Korean population*. Dig Dis Sci, 2009. **54**(4): p. 879-86.
65. Harrison-Findik, D., *Role of alcohol in the regulation of iron metabolism*. World Journal of Gastroenterology, 2007. **13**(37): p. 4925.
66. 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.
67. Voedingswaarde. 02 april 2008 [cited 2010 24-11-2010]; Available from: <http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/gezond-eten/vakken-schijf-van-vijf/vak-1-groenten-fruit/voedingswaarde.aspx>.
68. Heath, A.L., et al., *Can dietary treatment of non-anemic iron deficiency improve iron status?* J Am Coll Nutr, 2001. **20**(5): p. 477-84.
69. Thankachan, P., et al., *Iron absorption in young Indian women: the interaction of iron status with the influence of tea and ascorbic acid*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(4): p. 881-6.
70. Hallberg, L., M. Brune, and L. Rossander-Hulthen, *Is there a physiological role of vitamin C in iron absorption?* Ann N Y Acad Sci, 1987. **498**: p. 324-32.
71. 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.
72. Cook, J.D. and M.B. Reddy, *Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet*. Am J Clin Nutr, 2001. **73**(1): p. 93-8.
73. Williams, R., et al., *Iron Absorption in Idiopathic Haemochromatosis before, during, and after Venesection Therapy*. Br Med J, 1966. **2**(5505): p. 78-81.
74. Adams, P.C., A.E. Kertesz, and L.S. Valberg, *Rate of iron reaccumulation following iron depletion in hereditary hemochromatosis. Implications for venesection therapy*. J Clin Gastroenterol, 1993. **16**(3): p. 207-10.
75. 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.

76. Chan, A.T., et al., *Hemochromatosis gene mutations, body iron stores, dietary iron, and risk of colorectal adenoma in women*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(12): p. 917-26.
77. Osborne, N.J., et al., *HFE C282Y homozygotes are at increased risk of breast and colorectal cancer*. Hepatology, 2010. **51**(4): p. 1311-8.
78. Swinkels, D.W., *Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose*. Ned Tijdschr Klin Chem, 2003. **28**(3): p. 124-144.
79. Barton, J.C., et al., *Clinical guidelines: HFE hemochromatosis-screening, diagnosis and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 1993. **7**(9): p. 482-4.
80. *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/>.
81. *Richtlijnen voedselkeuze*. 2009, Voedingscentrum: Den Haag.
82. Dagnelie, P.C., *[Nutrition and health--potential health benefits and risks of vegetarianism and limited consumption of meat in the Netherlands]*. Ned Tijdschr Geneesk, 2003. **147**(27): p. 1308-13.
83. Sichert-Hellert, W. and M. Kersting, *Impact of fortified breakfast cereals on iron intake in German children and adolescents*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003. **36**(1): p. 149-53.
84. Barton, J.C., et al., *Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group*. Ann Intern Med, 1998. **129**(11): p. 932-9.
85. *IJzer*. 15 april 2009 [cited 2010 16-12-2010]; Available from: <http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/voedingstoffen/vitamines-en-mineralen/ijzer.aspx>.
86. Hutchinson, C., et al., *Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis*. Gut, 2007. **56**(9): p. 1291.
87. Pietrangelo, A., *Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Gastroenterology, 2010. **139**(2): p. 393-408, 408 e1-2.
88. Ramos, P., et al., *Enhanced erythropoiesis in Hfe-KO mice indicates a role for Hfe in the modulation of erythroid iron homeostasis*. Blood, 2011. **117**(4): p. 1379-89.

Bijlagen

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

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

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

Bijlage IV: Voeding(smiddelen) met toegevoegd ijzer

Bijlage V: Samenvatting van de belangrijkste informatie voor patiënten

Alle bijlagen zijn te downloaden op de website van de Wetenschapswinkel Wageningen UR (www.wetenschapswinkel.wur.nl).

Wetenschapswinkel Wageningen UR



Wetenschapswinkel Wageningen UR

De Wetenschapswinkel is een onderdeel van Wageningen Universiteit en Researchcentrum. Allerlei maatschappelijke organisaties, actiegroepen of verenigingen kunnen hier terecht met een vraag of probleem op het werkterrein van Wageningen UR.

Wetenschapswinkel Wageningen UR

Postbus 9101

6700 HB Wageningen

tel. (0317) 48 39 08

e-mail: wetenschapswinkel@wur.nl

www.wetenschapswinkel.wur.nl