

## Ingezonden

### Scherpere grenzen voor hemoglobine en ferritine voor premenopausale vrouwen: een goede zaak?

Met belangstelling hebben we kennis genomen van het artikel van collega Elion-Gerritzen (1). Hierin geeft zij aan dat niet (alleen) hormonale verschillen, doch vooral de ijzerstatus aanleiding is van de verschillende hemoglobine en ferritine gehalten van mannen en vrouwen. Er wordt een pleidooi gehouden om, conform WHO aanbevelingen, de gangbare referentiewaarden voor hemoglobine en ferritine van premenopausal vrouwen te vervangen door grenzen zoals ontleend aan vrouwen die "voldoende ijzerreserves hebben". Deze waarden kunnen bepaald worden aan de hand van de gehalten na suppletie van schijnbaar gezonde vrouwen met ijzer. We hebben dan te doen met "optimale waarden" en er zijn aanwijzingen dat deze voor premenopausale vrouwen genoeg gelijk zijn aan de gangbare referentiewaarden van mannen. Deze optimale waarden kunnen vervolgens als actiegrenzen gehanteerd worden. De gezondheidswinst is gelegen in het argument dat fysieke conditie recht evenredig is met het hemoglobine gehalte tot in het normale gebied en de conclusie is dan ook dat premenopausale vrouwen gebaat zullen zijn bij een optimalisering van hemoglobine gehalte en ijzervoorraad. Uit het artikel is niet duidelijk geworden hoe groot de omvang van het probleem is en welk percentage premenopausale vrouwen in aanmerking komt voor ijzersuppletie indien de voorgestelde actiegrenzen gehanteerd zou worden.

We zijn het in het algemeen met collega Elion-Gerritzen eens dat referentiewaarden voor micronutriënten niet voldoen bij het vaststellen van "optimaliteit". Referentiewaarden van micronutriënten geven per definitie geen informatie over subklinische deficiënties, en het wordt in toenemende mate duidelijk dat zulke tekorten (mede) oorzaak kunnen zijn van ziektes op latere leeftijd. Een zeer actueel voorbeeld is een subklinisch foliumzuur tekort, waarvan vermoed wordt dat het via het verhogen van het homocysteïne (mede) verantwoordelijk is voor het ontstaan van vaatschade, afwijkende bloedstolling en uiteindelijk hart en vaatziekten (CAD) (2). Om die reden pleitten wij recent voor het vervangen van de foliumzuur referentiewaarden door een foliumzuur actiegrens die gebaseerd is op optimale (i.e. de laagst haalbare) homocysteïne concentraties (3). Hanteren van een dergelijke actiegrens is echter alleen gerechtvaardigd indien het causale verband tussen lage foliumzuur status en CAD is aangetoond en men goed inzicht heeft in de eventuele schadelijke effecten van supple-

tie en de kosten die dit beleid voor de betreffende gemeenschap met zich meebrengt. Deze gegevens zijn ondanks de stroom van publicaties over foliumzuur, homocysteïne en CAD nog steeds niet volledig voorhanden, met als gevolg dat de afkapgrens door weinigen gehanteerd zal worden.

Met foliumzuur ligt het echter potentieel veel gunstiger dan met ijzer. De foliumzuur kosten-baten analyse lijkt gunstig en er zijn weinig negatieve effecten van suppletie te verwachten. Het onderliggende doel van een eventuele ijzersuppletie, namelijk een betere fysieke conditie van premenopausale vrouwen, is daarentegen niet zondermeer als een valide reden voor secundaire, laat staan primaire, preventie op te vatten. Suboptimale fysieke conditie is geen ziekte, doch valt mogelijk wel onder de WHO definitie van gezondheid. Er is echter een belangrijk contra-argument, want recent is de discussie over de relatie tussen ijzer en CAD weer opgelaaaid (4). Er is evenzo een relatie tussen het lagere CAD risico van premenopausale vrouwen en hun "slechtere" ijzerstatus, als tussen hun gunstiger lipiden profiel en CAD, of tussen hun lagere homocysteïne en CAD. IJzer wordt beschouwd als een krachtige *in vivo* katalysator van oxidatieve processen, waaronder dat van LDL. Zolang er geen helderheid is over de vraag hoe het nu precies zit met onze ijzerstatus en CAD lijkt het dan ook tenminste prematuur om de door Elion-Gerritzen gesuggereerde actiegrenzen te hanteren en op grond daarvan tot suppletie over te gaan. Want zelfs indien bewezen kan worden dat ijzersuppletie de fysieke gesteldheid van premenopausale vrouwen verbetert en we dit als een valide reden voor interventie accepteren, blijft het de vraag of ogenschijnlijk gezonde premenopausale vrouwen bereid zijn hiermee eveneens een hoger CAD risico te aanvaarden.

1. Elion-Gerritzen WE. Op zoek naar optimale waarden voor hemoglobine en ferritine voor vrouwen van 15-50 jaar. Ned Tijdschr Klin Chem 1999; 24: 266-274.
2. Welch GN and Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. New Engl J Med 1998; 338: 1042-50.
3. Brouwer DAJ, Welten HTME, Reijngoud D-J, Doormaal JJ van, Muskiet FAJ. Plasma folic acid cutoff value, derived from its relationship with homocyst(e)ine. Clin Chem 1998; 44:1545-50.
4. De Valk B, Marx JJM. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. Arch Intern Med 1999; 159: 1542-1548.

Groningen, oktober 1999

Dr. F.A.J. Muskiet, Dr. J.W. Smit, Dr. D.A.J. Brouwer en Drs. M.R. Fokkema; Pathologie en Laboratorium-geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen.

### Antwoord van de auteur

Muskiet et al. schrijven in reactie op mijn artikel een waarschuwend woord.

Vrouwen zouden een laag risico voor CAD (hart en vaatziekten) hebben dank zij hun slechte ijzerstatus zoals ook hun gunstiger lipidenprofiel en hun lager homocysteïne gehalte hen voor CAD beschermen. Zij gaan in deze stelling over het effect van ijzer op risico voor CAD verder dan de door hen geciteerde literatuur. De Valk en Marx (1) publiceerden een literatuuronderzoek en concludeerden dat er aanwijzingen zijn dat ijzer een rol speelt bij het ontstaan van hart en vaatziekten. Er wordt een synergistisch effect van ijzer (ferritine >175-200 µg/l) met een hoog LDL-cholesterol gevonden. Maar er zijn ook studies die een dergelijk effect niet vinden. Een studie die met name personen met een ferritine-gehalte tussen 24 en 85 en >85 µg/l onderzoekt vindt geen correlatie tussen ijzerstatus en CAD (2). De "ijzer-hypothese" uit 1981 (3) die suggereert dat het verschil in CAD-incidentie tussen premenopausale vrouwen en mannen resp. postmenopausale vrouwen is toe te schrijven aan het verschil in ijzerstatus, heeft ondanks vele studies nog geen wetenschappelijke onderbouwing.

In Engeland en Amerika is geen aanleiding gevonden het beleid voor toevoeging van ijzer aan voedingsmiddelen of de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) van ijzer in de voeding te herzien (4,5).

Er zijn een aantal essentiële micronutriënten waarvan overdosering risico's geeft. Volgens de beraadsgroep Voeding van de Gezondheidsraad (voorheen de Voedingsraad) zijn dat vitamine A (zwangeren en rokers) en D, selenium, koper en zink. IJzer wordt hierbij niet genoemd (6). In Nederland is het sinds 1996 toegestaan vitaminen en mineralen, waaronder ijzer, toe te voegen aan bijv. ontbijtgranen of limonade.

De veiligheid van ijzer substitutie is dikwijls onderwerp van discussie geweest in verband met de erfelijke ziekte hemochromatose.

In Zweden waar de ijzeradditie met 6,5 mg per 100 gram meel het hoogste is, zijn in mannen geen grotere ijzerreserves gevonden groter dan 1500 mg, overeenkomend met een ferritine van ca. 188 µg/l (7). Bij voldoende ijzerreserve is de resorptie van ijzer verlaagd. Finch (8) berekende dat verhoging van de hoeveelheid ijzer van 3 mg naar 6 mg per 100 gram meel de gemiddelde ijzerreserve van vrouwen in de Verenigde Staten zou opvoeren van 350 naar 700 mg en die van mannen van 1000 naar 1200 mg.

Bothwell et al. (9) constateren in een overzichtsartikel uit 1998 over hemochromatose dat ijzerstapeling door orale suppletie zeldzaam is en dat ook heterozygoten voor hemochromatose zeer zelden significante hoeveelheden ijzer opnemen. Gesuggereerd wordt om voor vrouwen een ferritine van 200 µg/l en voor mannen een ferritine van 400 µg/l te hanteren als grens voor nader onderzoek naar risico voor ijzerstapeling.

Wanneer we 16 % van de Nederlandse vrouwen (10) in de leeftijd van 20-50 jaar, die een ferritine heeft < 10 µg/l, ijzer substitutie willen onthouden dan moeten we daar een goede reden voor hebben. Een ferritine van 10 µg/l komt overeen met een ijzerreserve

van 80 mg. IJzer is in het beenmerg van deze vrouwen niet aantoonbaar. Ik denk dat een groter cohort in aanmerking komt voor voedingsadviezen. In Finland heeft 30 % van de premenopausale vrouwen van 17-50 jaar een ferritine < 20 µg/l, overeenkomend met een ijzerreserve van 160 mg (11). Een zwangerschap inclusief bevalling vraagt ca. 900 mg.

IJzerdeficiëntie is de meest voorkomende voedingsdeficiëntie en heeft als late complicatie anemie tot gevolg. Over de vraag of anemie behandeld moet worden, wordt niet verschillend gedacht. Dan is het allereerst van belang dat de grens voor anemie correct wordt vastgesteld. In hoeverre ijzerreserves moeten worden aangevuld om "gezondheid" te bereiken is een moeilijker vraag.

De klinische verschijnselen van ijzerdeficiëntie en anemie overlappen elkaar. Vermoeidheid, lusteloosheid en geïrriteerdheid zijn klachten waarbij de patiënt geen objectief referentiepunt heeft. Voor kinderen en adolescenten staat vast dat ijzersuppletie gedrag en cognitieve functies positief beïnvloedt. Of ook vrouwen, afgezien van verbeterde fysieke conditie bij normaliseren van het hemoglobine gehalte, gebaat zouden zijn bij een aanvulling van hun ijzerreserves is weinig onderzocht, maar geenszins uitgesloten. Dit onderwerp behoeft aandacht. De sociale consequenties van de vermoeide, lusteloze en humeurige moeder, dochter, echtgenote, werkneemster, werkgeefster, lerares of vrouwelijke minister zijn mijns inziens groot.

Wanneer er voor bepaalde individuen bij een hoge ijzerreserve risico bestaat, moet die categorie worden geïdentificeerd. Wellicht moet daartoe de ferritine bepaling en de bepaling van het HFE-gen breder beschikbaar komen.

Preventie van ijzerdeficiëntie in premenopausale vrouwen hoeft niet veel te kosten. De adviezen die de beraadsgroep Voeding van de Gezondheidsraad in 1998 heeft uitgegeven als pamflet zijn adequaat. Er wordt nadruk gelegd op de positieve invloed van vitamine C op de ijzerresorptie en de efficiëntere opname van haem-ijzer t.o.v. niet-haem-ijzer. Deze adviezen behoeven slechts intensievere verspreiding onder de betrokken bevolkingsgroep en vooral aandacht van artsen en verloskundigen.

1. De Valk B, Marx JJM. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1542-1548.
2. Manttari M, Manninen V, Huttunen JK. Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors. *Eur Heart J* 1994; 15: 1599-1603.
3. Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981; 1: 1293-1294.
4. Burt MJ, Halliday JW, Powell LW. Iron and coronary heart disease. *BMJ* 1993; 307: 575-576.
5. Ascherio A, Hunter DJ. Iron and myocardial infarction. *Epidemiology* 1994; 5: 135-137.
6. Hermus RJJ, Severs AH. Klinische betekenis van extra vitaminen uit supplementen en verrijkte voedingsmiddelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 889-893.
7. Hallberg L. Iron nutrition and food fortification. *Semin Hematol* 1982; 19: 31-41.
8. Finch CA, Monsen ER. Iron nutrition and the fortification of food with iron. *J Amer Med Assoc* 1972; 219: 1462-1465.

9. Bothwell TH, MacPhail AP. Hereditary hemochromatosis: etiologic, pathologic, and clinical aspects. *Semin Hematol* 1998; 35: 55-71.
10. Brussaard JH, Brants HAM, Bouman M, Löwik MRH. Iron intake and iron status among adults in the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51(suppl 3): 1-66
11. Fogelholm M, Alopaeus K, Silvennoinen T, Teiril J. Factors affecting ironstatus in non-pregnant women from urban South-Finland *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 567-574.

*Wassenaar,  
Dr. W.E. Elion-Gerritzen*

Onze zorg betreft de vraag of het, op grond van een betere fysieke conditie, gerechtvaardigd is om nu reeds tot ijzersuppletie over te gaan in situaties waarbij geen sprake is van een ijzerebreksanemie of klinisch manifeste ijzerdeficiëntie ("evidence based medicine"). Vrouwen met een Hb onder die van *schijnbaar gezonde leeftijdsgenoten* en met het klassieke ijzerebreksanemie beeld dienen uiteraard behandeld te worden. Evenzo kan men met ferritine referentiewaarden ontleend aan *schijnbaar gezonde leeftijdsgenoten* een ijzerdeficiëntie definiëren en er naar handelen. Deze vormen van grove deficiëntie gaan vloeiend over in een subklinische ijzerdeficiëntie, optimaliteit en uiteindelijk toxiciteit. Elion-Gerritzen stelt waarschijnlijk terecht dat veel premenopausale vrouwen zich in het suboptimale gebied zonder duidelijk klinisch beeld bevinden. Het wordt echter pas moeilijk indien men zoals Elion-Gerritzen gaat streven naar optimalisering van de ijzervoorraden en daarmee het Hb van deze groep (haar conclusie 6). Dit is geen zaak van de Gezondheidszorg, doch van de Volksgezondheid. Het betreft immers geen ziekte, want waar het haar om gaat is een verbeterde fysieke conditie van deze premenopausale vrouwen bij het "normaliseren" van hun Hb. Als actiegrens voor het vaststellen van een suboptimale ijzerstatus, dus voor de identificatie van deze groep, kunnen dienen de ferritine en Hb waarden van *leeftijdsgenoten na ijzersuppletie* (haar conclusie 7). Als ons voornaamste bezwaar beargumenteerden wij dat het doel niet wetenschappelijk is onderbouwd, want strikt genomen weten we momenteel niet vanaf welke ferritine of Hb gehalten deze verbeterde fysieke conditie wordt bereikt. Dit nog afgezien van de vraag of we dit in de Volksgezondheid wel een valide doel vinden om tot massale screening van *schijnbaar gezonde premenopausale vrouwen* (inclusief de premenopausale minister) over te gaan. Een eventuele actiegrens voor suppletie wordt dus momenteel niet ondersteund door een gerandomiseerde trial met harde klinische eindpunten, we weten niet of de doelgroep bereid is om zich hiervoor te laten screenen en we weten niet of de Nederlandse bevolking dit alles wil bekostigen. Dan is er de vraag of er ook risico's aan het bereiken van de aldus gedefinieerde "ijzeroptimaliteit" verbonden zijn. Opschuiven naar optimaliteit betekent immers eveneens opschuiven richting toxiciteit en laatstgenoemde zal als eerste richting bereikt door de risicogroepen. Eventuele risico's moeten gewogen worden tegen het bereiken van een betere fysieke conditie en we dienen ons te realiseren dat het nog

steeds gaat om *schijnbaar gezonde vrouwen*. Wij stellen niet dat "premenopausale vrouwen een laag CAD risico hebben dankzij hun slechte ijzerstatus". We praten over een associatie en dat is geen synoniem van causaliteit. Wel vragen we om voorzichtigheid omdat de relatie tussen ijzer en CAD en de gevaren van ijzerstapeling in het algemeen onduidelijk zijn en bepaald ongunstig lijken. Collega Elion-Gerritzen is het hier mee eens, want ze pleit nu voor een bredere beschikbaarheid van de bepaling van ferritine en het hemochromatose-gen. Wij concluderen dat het tenminste prematuur is om actiegrenzen voor ferritine en het Hb te hanteren voor de verbetering van de fysieke conditie van ogenschijnlijk gezonde premenopausale vrouwen. We zullen ons voorlopig moeten beperken tot de Gezondheidszorg van de ijzerdeficiëntie en ijzerebreksanemie.

*Dr. F.A.J. Muskiet, Dr. J.W. Smit, Dr. D.A.J. Brouwer en Drs. M.R. Fokkema; Pathologie en Laboratorium-geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen*

#### **Antwoord van de auteur**

De strekking van mijn artikel is dat de beslissing om een groot cohort premenopausale vrouwen ijzerdeficiënt te laten zijn geen wetenschappelijke basis heeft. Met andere woorden, in de huidige situatie is er geen sprake van "evidence based medicine".

De rol die onze beroepsgroep daarbij speelt is dat zij referentiewaarden levert zonder dat individuen met voedingsdeficiënties zijn uitgesloten en die dus niet conform de richtlijnen van de WHO zijn bepaald.

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat vrouwen gebaat zouden zijn bij het opheffen van het ijzertekort. Hun fysieke conditie verbetert door optimalisering van hemoglobine en zij zullen beter voorbereid zijn op de zwangerschap met reductie van risico's voor moeder en kind. Mogelijk zal hun welbevinden ook gunstig worden beïnvloed door verminderde klachten t.g.v. ijzertekort op zich. Inspanningen van klinisch chemici om de referentiewaarden correct te bepalen zullen dus welbested zijn.

Er is inderdaad discrepantie tussen de arts die pas op ijzerdeficiëntie reageert als er een anemie bestaat en de voedingsdeskundigen die ijzertekort als de meest hardnekkige voedingsdeficiëntie beschouwen. Het is de discussie daarover die ik op gang wil brengen, te beginnen bij mijn collegae. Zij spelen immers een belangrijke rol in de Gezondheidszorg en in de epidemiologie of Volksgezondheid

*Wassenaar,  
Dr. W.E. Elion-Gerritsen*

#### **Erratum**

In de bijdrage van C.M.G. Thomas en B.J. Otten: "De waarde van het steroïdprofiel in urine bij de diagnostiek en behandeling van endocriene stoornissen van gonaden en bijnier, *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25: 37-43" dient op bladzijde 43 (rechterkolom, eerste alinea) de literatuurverwijzing (2,4) te worden vervangen door (5,7).