Neue Wege der Eisensupplementierung: Ist weniger mehr?

Diego Moretti

Eisen als Teil des Hämoglobins ist an zahlreichen Prozessen körpereigener Enzyme beteiligt und essenziell für das Leben. Eisenmangelanämie ist auf der Welt weit verbreitet und betrifft vor allem Frauen im gebärfähigen Alter und Kleinkinder. Gegen Eisenmangel wird die Eisensupplementierung breit angewendet, aber die Bioverfügbarkeit von Eisen aus Supplementen ist limitiert. Neue Studien deuten darauf hin, dass eine Verabreichung morgens und jeden zweiten Tag in einer höheren prozentualen Absorption resultieren. Dazu haben niedrige Dosen generell eine höhere Bioverfügbarkeit. Da unerwünschte Nebeneffekte der oralen Eisengabe sehr dosisabhängig sind, zeigen diese Studien einen Weg, eine grössere Effektivität der oralen Eisensupplementierung zu erzielen.

Einführung

Als Bestandteil des Hämoglobins ist Eisen essenziell für den Sauerstofftransport. Im erwachsenen Menschen werden jeden Tag etwa 200 Milliarden rote Blutkörperchen (RBK) neu produziert, das entspricht etwa 20 mg Eisen oder 20 ml Blut (1). Es wird geschätzt, dass RBK etwa 85 Prozent der Anzahl aller menschlichen Zellen ausmachen (2), und es unterstreicht die quantitative Wichtigkeit dieses Kompartiments und des Eisens in der menschlichen Biologie. Neben seiner essenziellen Funktion im Sauerstofftransport übernimmt Eisen weitere mannigfaltige Funktionen: In Form von Eisen-Sulfur-Clustern ist Eisen in unzähligen Enzymen zu finden, die zentral sind im Energiestoffwechsel, für die DNA-(Desoxyribonukleinsäure-)Replikation, für die Synthese von Neurotransmittern und Steroidhormonen und für die Entgiftungsenzyme der Leber, um nur einige Beispiele zu nennen.

Im Vergleich zu anderen Mineralstoffen und Spurenelementen wird Eisen nicht aktiv aus dem Körper ausgeschieden. Die Verluste, die täglich anfallen, sind eher als unausweichlich anzusehen und entstehen über allfällige Blutverluste, über Desquamation (Abschuppung) von Darmzellen und Haut und durch Verluste über Nägel, Haare und Schweiss. Die Regulation des menschlichen Eisenhaushalts erfolgt aktiv über die Modulation der Absorption aus der Nahrung im Dünndarm. Dieser Prozess wird sowohl systemisch als auch lokal, auf Zell- und Gewebeebene, gesteuert (3). Die systemische Regulation geschieht über das Hormon Hepcidin, das in der Leber synthetisiert wird (hep- für Leber und -cidin deuten auf dessen antimikrobielle Wirkung hin).

Hepcidin wird durch den körpereigenen Eisenstatus reguliert (primär über die Saturation des Transferrins, sodass Eisenatome in der Blutbahn transportiert werden), die Erythropoiese, Hypoxie (niedriger Sauerstoffpartialdruck in den Geweben, vor allem in der Niere) und über inflammatorische/infektiöse Stimuli (Interleukin-6) (4). Hepcidin verbindet sich mit Ferroportin, dem einzigen bekannten zellulären Eisenexporter und injiziert dadurch dessen Degradation, sodass Eisen nicht mehr in die Blutbahn gelangt, sondern in den Zellen bleibt. Da dieser Prozess systemisch reguliert wird, betrifft dies gleichzeitig alle Zelltypen wie die Enterozyten im Darm, die Hepatozyten in der Leber sowie die Makrophagen, welche die RBK am Ende ihrer Lebensdauer auffangen (120 Tage) und das Eisen für neue RBK zur Verfügung stellen. Eine chronische oder langandauernde Hepcidinerhöhung führt deshalb zur einer ausgeprägten Anämie, die durch orale Eisengabe nicht oder nur zum Teil korrigiert werden kann. Dies ist der Fall bei Anämie, welche durch chronische Erkrankungen hervorgerufen wird, sowie im Falle von IRIDA (Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia) (5), einer sehr seltenen, genetisch bedingten Krankheit, welche wegen einer exzessiven, chronisch erhöhten Hepcidinkonzentration entsteht und eine entsprechende ausgeprägte Eisenmangelanämie hervorruft. Die Bedeutung der systemischen Regulation in der Entstehung einer Anämie durch chronische Erkrankungen hat viele Forschungsgruppen und pharmazeutische Unternehmen dazu bewogen, Moleküle oder Antikörper zu erproben, die Hepcidin binden und es inaktivieren (6).

De nouvelles voies pour la supplémentation en fer: moins serait-il mieux?

Mots-clés: hepcidine – métabolisme du fer – iron-refractory Iron deficiency anemia (IRIDA) – supplémentation en fer – approches innovantes

L'anémie par carence martiale est très répandue dans le monde entier et elle touche surtout les femmes en âge de procréer et les enfants en bas âge. La supplémentation en fer est largement utilisée contre l'anémie ferriprive mais la biodisponibilité du fer provenant de suppléments est réduite. De nouvelles études suggèrent qu'une administration le matin un jour sur deux entraîne un pourcentage d'absorption plus élevé.

Nebst seiner systemischen Regulation spielt auch der lokale, zelluläre Eisenmetabolismus eine wichtige Rolle. Dieser wird einerseits durch Hypoxie beeinflusst, aber auch durch die lokale zelluläre Eisenkonzentration, die durch einen intrazellulären Regulationsmechanismus die DNA-Synthese von Eisentransportproteinen reguliert (7) und somit den zellulären Eisenhaushalt steuert. Demnach resultiert der Eisenhaushalt aus einem «Konzert» der summierten zellulären Eisenhaushalte und der systemischen Regulation (3).

Eisenmangel

Anämie, hervorgerufen durch einen zu niedrigen Hämoglobinwert und einer zu kleinen Anzahl RBK, ist auf der Welt weit verbreitet. Es wird geschätzt, dass etwa 1,9 Milliarden Menschen oder etwa 27 Prozent der Weltbevölkerung davon betroffen sind. Schätzungen zeigen, dass bei etwa 60 Prozent aller Anämiefälle in Abhängigkeit von der Population ein Eisenmangel zugrunde liegt (8). In Westeuropa und der Schweiz sind vor allem Frauen im gebärfähigen Alter von Anämie und Eisenmangel betroffen. Obwohl repräsentative Daten fehlen, geben einzelne Studien Anhaltspunkte: Es wird geschätzt, dass etwa 10 bis 32 Prozent der Frauen im gebärfähigen Alter in Europa von Eisenmangel betroffen sein könnten, und etwa 2 bis 5 Prozent von Eisenmangelanämie (9).

Eisenmetabolismus im Sport

Mehrere Studien deuten darauf hin, dass Sportler und Athleten eine Tendenz zu einem tieferen Eisenstatus haben, vermehrt vor allem bei intensiv Sport treibenden Frauen (10–12). Zur Erklärung des Phänomens wurden mehrere Hypothesen aufgestellt (11, 12): Sportler haben höhere Eisenverluste durch subakute Mikroblutungen im Darm, die durch die mechanische Beanspruchung verursacht werden (11). Dazu kann die intensive körperliche Tätigkeit eine niederschwellige Inflammation induzieren, was wiederum Hepcidin erhöht und den systemischen Eisentransport drosselt (inklusive die Absorption von Eisen im Dünndarm). Andererseits konnte nachgewiesen werden, dass Athleten exzessiv Gebrauch von Eisensupplementen machen (13). Von einer generellen Eisensupplementierung bei Athleten ist deshalb abzuraten (14). Diese ist nur dann angebracht, wenn nachweislich ein tiefer Eisenspeicher und/oder ein Risiko für die Entwicklung von Anämie nachgewiesen werden kann.

Eisensupplementierung bei Eisenmangel

Wenn die Eisenaufnahme aus der Nahrung nicht ausreichend den Bedarf an Eisen und allfällige Verluste deckt, besteht das Risiko, mittelfristig einen Eisenmangel und eine Eisenmangelanämie zu entwickeln. Frauen im gebärfähigen Alter sowie Kleinkinder haben physiologisch bedingt einen stark erhöhten Eisenbedarf (hohe Blutverluste über die Menstruation, bei Kindern aufgrund des schnellen Wachstums). Andererseits können pathologische Konditionen wie Malabsorption (Schaden an der Darmarchitektur, z.B. undiagnostizierte Zöliakie), chronische Inflammation, erhöhte Blutverluste sowie Darmparasiten (in tropischen Ländern), das Risiko für Eisenmangelanämie erhöhen. Da täglich nur ein kleiner Teil des körpereigenen Eisens umgesetzt und absorbiert werden kann, beginnt die Eisenmangelanämie langsam und heimtückisch. Dies kann bewirken, dass sich der Mensch an die verminderte Leistungsfähigkeit gewöhnt und keine Massnahmen dagegen ergriffen werden (15).
Es ist deshalb von grosser Wichtigkeit, die zugrundeliegende Ursache für den Eisenmangel zu ermitteln und, falls ein pathologischer Grund vorliegt, diesen adäquat zu behandeln (16). Es wird angenommen, dass ein substanzieller Teil (weltweit bis 60%) der Anämie auch durch eine zu geringe Einnahme und Bioverfügbarkeit von Eisen aus der Nahrung bedingt ist (17, 18). Omnivore decken durch die höhere Bioverfügbarkeit von Hämeisen (20–45%) einen substanziellen Anteil des täglichen Bedarfes an absorbiertem Eisen (19). Nicht-Hämeisen kommt relativ ubiquitär in der Nahrung vor, wird aber variabel absorbiert (2–30%). Mittlere bis hohe Eisengehalte kommen in Hülsenfrüchten, Eiern, Vollkornprodukten, fortifizierten Lebensmitteln, Nüssen und Samen vor. Diese enthalten auch natürliche Substanzen, welche die Absorption hindern (Phytinsäure, Tannine, Polyphenole), indem sie mit Eisen unlösliche Komplexe im Magen-Darm-Trakt eingehen. Substanzen wie Ascorbinsäure (Vitamin C) und andere organische Säuren, wie sie in Früchten und Gemüsen enthalten sind, wirken dem effektiv entgegen (20) und machen das Eisen im Dünndarm wieder zugänglich und bioverfügbar. Deshalb ist es durchaus möglich, eine rein vegetarische Diät zu befolgen ohne einen Eisenmangel zu entwickeln (21).

Mittlere bis hohe Eisengehalte kommen in Hülsenfrüchten, Eiern, Vollkornprodukten, fortifizierten Lebensmitteln, Nüssen und Samen vor.

Eisensupplementierung

Auch wenn die Optimierung der Diät zur primären Prävention von Eisenmangel effektiv sein kann, wird bei nachgewiesenem Eisenmangel eine Supplementierung empfohlen, um zügig eine allfällige Anämie zu korrigieren, den Eisenmangel in den Geweben aufzuheben und die Eisenspeicher präventiv aufzufüllen.
Generell werden 100 bis 200 mg/Tag elementares Eisen als orale Therapie gegen Eisenmangel empfohlen. Vor allem bei symptomatischer Anämie ist die intravenöse Eisengabe empfohlen (22), deren breiter Gebrauch sich nicht ohne einige kritische Stimmen (23) in der Schweiz durchgesetzt hat. Für eine Übersicht über diese pharmakologische Behandlungsoption wird auf dem Artikel von Nielsen et al. hingewiesen (16).
Die orale Eisensupplementierung ist generell effektiv und hat sich als primäre Therapie weltweit durchgesetzt, allerdings nicht ohne Probleme und Einschränkungen. So wird nur ein kleiner Anteil des administrierten Eisens tatsächlich absorbiert. Untersu-

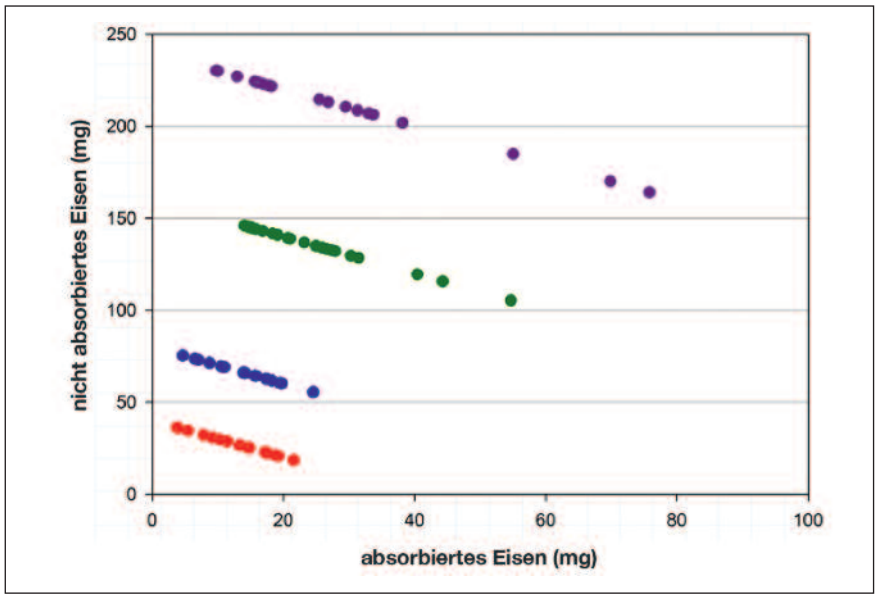

Abbildung: Absorbiertes Eisen versus nicht absorbiertes Eisen bei 25 Probandinnen mit marginalem Eisenstatus (Serum Ferritin < 25 µg/l). Die unterschiedlichen Dosierungen an FeSO4 markiert mit stabilen Isotopen: Rot: 40 mg; Blau: 80 mg; Grün: 160 mg; Violett: 240 mg. (Quelle: Markus Jiskra [33])

chungen zeigen, dass Eisensulfatsupplemente nur zu etwa 10 bis 35 Prozent absorbiert werden, und nur zu etwa 1 bis 13 Prozent, wenn die Supplemente zusammen mit einer Mahlzeit konsumiert werden. Um dies zu kompensieren, werden hohe Dosen verabreicht. Dies wiederum kann zu Nebenwirkungen wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Verdauungsstörungen führen und beeinträchtigt die Kontinuität der Therapie negativ (Compliance). In der Verträglichkeit zwischen Eisensulfat, Eisenfumarat, Eisengluconat und Eisenglycinsulfat liessen sich hingegen keine Unterschiede nachweisen (24).

Mehrere Hersteller von Eisensupplementen offerieren auch Verbindungen mit «retard» oder eine «Slow-release»-Galenik, die das Eisen im Magen-Darm-Trakt verlangsamt freisetzen. Eine bessere Verträglichkeit dieser Formulierungen konnte in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse nicht nachgewiesen werden (25). In-vitro-Studien zeigen zusätzlich, dass wahrscheinlich die Absorption von «Slow-release»-Eisensupplementen gegenüber konventionellen Tabletten bei gleichbleibender Dosis vermindert sein könnte (26).

Es ist sehr wahrscheinlich, dass Nebenwirkungen von Eisensupplementen zu einem gewissen Grad dosisabhängig sind (16), obwohl dies in der Metaanalyse nicht statistisch nachgewiesen werden konnte (25). In einer Studie an älteren Patienten wurden 15, 50 oder 150 mg Fe über drei Monate verabreicht. Während die Effektivität ähnlich war, wurden mehr Nebenwirkungen in den Gruppen mit höherer Dosierung von 50 und 150 mg Fe beobachtet (27).

Innovative Ansätze

Mit der Erkenntnis, dass das Hormon Hepcidin der Hauptregulator des Eisentransports ist, lag die Idee nahe, dass es benutzt werden könnte, um die Eisensupplementierung zu optimieren. Dies ist möglich, indem man dessen natürliche Schwankungen ausnützt, um dann eine Dosis so zu verabreichen, dass diese optimal bioverfügbar (und das Hepcidin tief) ist. Dies würde die Effektivität der oralen Eisentherapie erhöhen, indem eine gleichbleibende Wirkung bei gleichbleibender Dosis erzeugt werden könnte.

Es ist bekannt, dass Eisen die Hepcidinkonzentration für mehrere Stunden erhöht, was die darauffolgende Eisenbioverfügbarkeit vermindern sollte. Dazu weiss man auch, dass Hepcidin einem täglichen (zirkadianen) Rhythmus folgt und während des Tages ansteigt, mit den höchsten Werten um 21 Uhr (28), spiegelbildlich mit der natürlichen Schwankung der Eisenkonzentration im Serum, die auch, wie das Hepcidin, einem zirkadianen Rhythmus folgt (29). Da Hepcidin im Serum mit der Bioverfügbarkeit (30, 31) assoziiert ist, war die Überlegung naheliegend, Eisen dann zu verabreichen, wenn die natürliche Hepcidinkonzentration am niedrigsten ist (morgens). Dazu konnten wir zeigen, dass bei Dosen von ≥ 60 mg Eisen Hepcidin nach der Gabe eines Eisensupplements dosisabhängig zunimmt und bis zu 24 Stunden erhöht bleibt. Diese Zunahme von Hepcidin vermindert die Eisenabsorption signifikant. Somit sollten Eisensupplemente jeden zweiten Tag verabreicht werden (32, 33). Es konnte auch eine starke Dosisabhängigkeit der Absorption nachgewiesen werden, da die prozentuale Absorption bei zunehmender Dosis stark abnahm *(Abbildung)*. Dies hat zur Folge, dass höhere, nicht absorbierte Eisenmengen bei der Gabe von hohen Dosen den Magen-Darm-Trakt passieren, was einen möglichen Effekt auf das Mikrobiom des Patienten haben könnte (34, 35). Darüber hinaus konnte auch gezeigt werden, dass eine Aufteilung der Dosierung innerhalb des gleichen Tages (z.B: 2 × 60 mg Fe statt 1 × 120 mg Fe) keinen Nutzen hat und daraus nicht eine erhöhte Eisenabsorption resultiert, was in vielen medizinischen Lehrbüchern stets die gängige Meinung ist. Dies ist wahrscheinlich dann der Fall, wenn das Hepcidin nach der ersten Gabe stark zunimmt und die Absorption der darauffolgenden Dosis vermindert. Diese Resultate wurden auch in einer Langzeitstudie (36) sowie an anämischen Patienten bestätigt (37).

Kleinere Dosen als 60 mg Fe haben wahrscheinlich eine kleinere Wirkung auf das Hepcidin, auch wenn man Effekte nicht ausschliessen kann, da dies nicht systematisch untersucht wurde.

Fazit

Eine Gabe von Eisen jeden zweiten Tag und vorzugsweise als einzelne Dosis führt zu einer erhöhten prozentualen Absorption. Zudem ist es wahrscheinlich, dass sich Nebenwirkungen durch kleinere Dosen minimieren lassen, was sich positiv auf die Compliance und auf die total absorbierte Dosis auswirken könnte (27, 38).

Korrespondenzadresse:
Dipl. Lm. Ing ETH, Dr. sc. nat.
Diego Moretti
Labor für Humanernährung
Institut für Lebensmittelwissenschaften, Ernährung und Gesundheit
Schmelzbergstrasse 7
ETH Zürich
8092 Zürich
E-Mail:
diego.moretti@almuni.ethz.ch

Literatur:

1. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B: A Red Carpet for Iron Metabolism. Cell 2017;168(3): 344–361.
2. Sender R, Fuchs S, Milo R: Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS biology 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
3. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C: Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. Cell 2010; 9;142(1): 24–38.
4. Kemna EH, Kartikasari AE, van Tits LJ, Pickkers P, Tjalsma H, Swinkels DW: Regulation of hepcidin: insights from biochemical analyses on human serum samples. Blood cells, molecules & diseases 2008;40(3): 339–346.
5. Camaschella C: Iron-deficiency anemia. The New England journal of medicine 2015; 372(19): 1832–1843.
6. Nemeth E: Anti-hepcidin therapy for iron-restricted anemias. Blood 2013;122(17): 2929–2931.
7. Kuhn LC: Iron regulatory proteins and their role in controlling iron metabolism. Metallomics: integrated biometal science 2015;7(2): 232–243.
8. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, Regan M, Weatherall D, Chou DP, Eisele TP et al.: A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood 2014;123(5): 615–624.
9. Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM: Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. Am J Clin Nutr 2017; 106(Suppl 6): 1655S–1662S.
10. Clenin G, Cordes M, Huber A, Schumacher YO, Noack P, Scales J, Kriemler S: Iron deficiency in sports – definition, influence on performance and therapy. Swiss Med Wkly 2015;145:w14196.
11. Latunde-Dada GO: Iron metabolism in athletes – achieving a gold standard. European journal of haematology 2013; 90(1): 10–15.
12. McClung JP: Iron status and the female athlete. J Trace Elem Med Biol 2012; 26(2–3): 124–1246.
13. Mettler S: Zimmermann MB. Iron excess in recreational marathon runners. Eur J Clin Nutr 2010; 64(5): 490–494.
14. Zoller H, Vogel W: Iron supplementation in athletes – First do no harm. Nutrition 2004; 20 (7–8): 615–619.
15. Brittenham G: Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. Edtion ed. In: Hoffmann R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Hematology: basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone, 2000.
16. Nielsen OH, Coskun M, Weiss G: Iron replacement therapy: do we need new guidelines? Curr Opin Gastroenterol 2016;32(2): 128–135.
17. Zimmermann MB, Hurrell RF: Nutritional iron deficiency. Lancet 2007; 370(9586): 511–520.
18. Kassebaum NJ, Collaborators GBDA: The Global Burden of Anemia. Hematology/oncology clinics of North America 2016; 30(2): 247–308.
19. WHO. Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition. 2 edition ed: Joint FAO/WHO Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements, 2005.
20. Beck K, Conlon CA, Kruger R, Coad J, Stonehouse W: Gold kiwifruit consumed with an iron-fortified breakfast cereal meal improves iron status in women with low iron stores: a 16-week randomised controlled trial. Br J Nutr 2011; 105(1): 101–109.
21. Moretti D: 39 – Plant-Based Diets and Iron Status A2 – Mariotti, François. Edtion ed. Vegetarian and Plant-Based Diets in Health and Disease Prevention: Academic Press, 2017: 715–727.
22. SMB: Orale oder parenterale Behandlung des Eisenmangels. Swiss Medical Board. Zollikon, 2014.
23. Giger M, Achermann R: Iron substitution in outpatients in Switzerland: Increase of costs associated with intravenous administration. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen 2013; 107(4–5): 320–326.
24. Hallberg L, Ryttinger L, Solvell L: Side-effects of oral iron therapy. A double-blind study of different iron compounds in tablet form. Acta Med Scand Suppl 1966; 459: 3–10.
25. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ: Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. PloS one 2015; 10(2): e0117383. doi: 10.1371/journal.pone.0117383.
26. Nielsen P: Bioverfügbarkeit von oralen Eisenpräparaten. In-vitro-Freisetzung von Eisen als einfaches und schnelles Prüfverfahren. Der Allgemeinarzt 1997;6; 7: 524–7; 621–626.
27. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, Levy S: Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. The American journal of medicine 2005; 118(10): 1142–1447.
28. Troutt JS, Rudling M, Persson L, Stahle L, Angelin B, Butterfield AM, Schade AE, Cao G, Konrad RJ: Circulating human hepcidin-25 concentrations display a diurnal rhythm, increase with prolonged fasting, and are reduced by growth hormone administration. Clin Chem 2012; 58(8): 1225–1232.
29. Schaap CC, Hendriks JC, Kortman GA, Klaver SM, Kroot JJ, Laarakkers CM, Wiegerinck ET, Tjalsma H, Janssen MC, Swinkels DW: Diurnal rhythm rather than dietary iron mediates daily hepcidin variations. Clin Chem 2013; 59(3): 527–535.
30. Roe MA, Collings R, Dainty JR, Swinkels DW, Fairweather-Tait SJ: Plasma hepcidin concentrations significantly predict interindividual variation in iron absorption in healthy men. Am J Clin Nutr 2009; 89(4): 1088–1091.
31. Zimmermann MB, Troesch B, Biebinger R, Egli I, Zeder C, Hurrell RF: Plasma hepcidin is a modest predictor of dietary iron bioavailability in humans, whereas oral iron loading, measured by stable-isotope appearance curves, increases plasma hepcidin. Am J Clin Nutr 2009; 90(5): 1280–1287.
32. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, Melse-Boonstra A, Brittenham G, Swinkels DW, Zimmermann MB: Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood 2015 Oct 22; 126 (17): 1981–1989.
33. Schrier SL: So you know how to treat iron deficiency anemia. Blood 2015; 126(17): 1971.
34. Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D, Chassard C, Holding P, Dostal A, Boekhorst J, Timmerman HM, Swinkels DW, Tjalsma H et al.: Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. Gut 2015; 64(5): 731–742.
35. Paganini D, Uyoga MA, Kortman GAM, Cercamondi CI, Moretti D, Barth-Jaeggi T, Schwab C, Boekhorst J, Timmerman HM, Lacroix C et al.: Prebiotic galacto-oligosaccharides mitigate the adverse effects of iron fortification on the gut microbiome: a randomised controlled study in Kenyan infants. Gut 2017; 66(11): 1956–1967.
36. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, Moretti D, Zimmermann MB: Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol, 2017 Nov; 4(11): e524-e533.
37. Stoffel N, Zimmermann MB, Zeder C, Brittenham G, Moretti D: In anemic women, daily oral iron supplementation increases hepcidin and decreases iron absorption compared to alternate day dosing. European Iron Club meeting Zürich: ETH Zürich, 2018.
38. Bialkowski W, Kiss JE, Wright DJ, Cable R, Birch R, D'Andrea P, Bryant BJ, Spencer BR, Mast AE: Estimates of total body iron indicate 19 mg and 38 mg oral iron are equivalent for the mitigation of iron deficiency in individuals experiencing repeated phlebotomy. Am J Hematol 2017;92 (9): 851–857.