
Järnbalansen från livmodern till graven

Martti A. Siimes

Organismen strävar till att anpassa halten av de ämnen som är beroende av järnomsättningen, så som hemoglobinhalten, till behoven under olika skeden av livet. Hos fostret är syretransporten och tillgängligheten av syre i vävnaderna säkrad genom en exceptionellt hög hemoglobinkoncentration. Efter födseln och under barndomen är ett lägre hemoglobin tillräckligt för dessa behov. Hos gossar ökar mängden hemoglobin kraftigt under och efter puberteten på grund av att blodvolymen, muskelmassan och hemoglobinkoncentrationen tilltar. Vävnadernas järnlager är speciellt stora hos den nyfödda och hos vuxna män. Järnlagret och upptaget av järn ur födan är de två viktigaste faktorerna som reglerar järnomsättningen. Då lagren ökar, minskar upptaget och tvärtom. Under senaste tid har man erhållit nya rön om hormonell reglering av järnomsättningen.

Järnbalansen är något som kroppen försöker reglera noggrant. Av denna orsak är järnsaturationen och hemoglobinhalten i serum samt järndepåernas volym konstanta hos friska individer. I detta konstanta tillstånd sker ändå systematiska förändringar redan i fosterstadiet. De fortsätter genom livet. Den metaboliska betydelsen av de flesta förändringar kan man bara spekulera om.

Järnhushållningen hos fostret

Cirka två veckor efter befruktningen börjar stora och huvudsakligen kärnförsedda röda blodkroppar bildas ur de nybildade blodkärlens väggar. Erytrocyternas medelstorlek (EMCV) är 180 fl hos ett 12 veckor gammalt foster. Storleken minskar till cirka 110 fl i slutet av graviditeten (1).

Fostrets totala järnmassa stiger stadigt progressivt under graviditetens gång.

Den största delen av järnet sitter i hemoglobinet, vars koncentration är cirka 100 g/l hos ett 12 veckor gammalt foster och 140 g/l hos ett 24 veckor gammalt foster. Hemoglobinhalten fortsätter att stiga även efter detta och når sin största fysiologiska koncen-

tration under hela livstiden i slutet av graviditeten, cirka 170–200 g/l. Under fostertidens första trimester avviker även hemoglobinet sammansättning jämfört med dess sammansättning längre fram. Detta tidiga hemoglobin förträngs senast i mitten av graviditeten av det s.k. fetala hemoglobinet som bildas i olika parenkymorgan, i synnerhet levern, mjälten, lungorna och även huden. Den extramedullära hematopoesen fortsätter med avtagande intensitet hela graviditeten. Under slutet av graviditeten börjar även s.k. vuxenhemoglobin bildas; dess andel ökar och utgör cirka 2/3 av hemoglobinet hos en frisk nyfödd. Oberoende av hemoglobinet typ stiger dess koncentration i blodet hela fostertiden. Av denna orsak växer även mängden järn som cirkulerar med blodet (1).

I slutfasen av graviditeten kan moderns hemoglobinhalt sjunka antingen på grund av

FÖRFATTAREN

Martti A. Siimes är biträdande professor vid Barn- och ungdomskliniken vid Helsingfors universitetscentralsjukhus.

järnbrist eller ökad plasmavolym eller stiga t.ex. till följd av toxemi. En järnbrist hos modern påverkar inte fostrets och den nyföddas hemoglobin eller järnbalans. Men järnbrist kan ändå vara ogynnsamt för fostret. Risken för prematuritet ökar, vilket sedan innebär andra riskfaktorer. Å andra sidan är en stegrad hemoglobinhalt till följd av toxemi inte ett tecken på ett överstort järnintag hos modern. Tillgänglig kunskap tyder på att fostrets järnmetabolism är oberoende av modern. Om modern har ont om järn till följd av järnbrist lider hon, och fostret lider sekundärt till följd av moderns problem, men fostrets järnmetabolism bibehålls intakt.

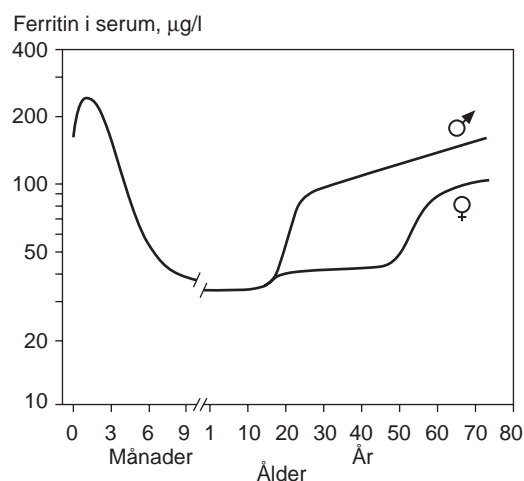
Hos ett friskt foster växer även vävnadsjärndepåerna under hela graviditeten. Inte heller den utvecklingen störs av vanliga sjukdomar hos mödrar eller nyfödda och inte heller av problem i anslutning till förlossningen. Inte heller en svår järnbrist hos modern som leder till progressiv anemi hos henne inverkar på kumulationen av järndepåer hos fostret. Man känner bara till två sjukdomsgrupper där utvecklingen av fostrets järndepåer hindras. De är diabetes hos modern och en del funktionsrubbingar i placentan.

En fullgånget nyfödd har alltså vid födseln rikligt med järn, cirka 50 mg/kg i hemoglobinet och cirka 20 mg/kg i vävnadsjärndepåerna, dvs. cirka 70 mg/kg. Detta är exceptionellt mycket och överskrider t.o.m. järnhalten hos en frisk man.

De för tidigt födda utgör en egen klinisk problemgrupp i många avseenden, även med tanke på järnmetabolismen. Den totala järnmängden i deras kropp är mindre än hos de fullgångetna åtminstone i proportion till viktunderskottet. Om en nyfödd på 3,5 kg har 250 mg järn, har en prematur på 1,0 kg på motsvarande sätt 70 mg järn. En sådan prematur har det första året ett mångfaldigt järnbehov jämfört med ett fullgånget foster. Vid ett års ålder kan deras viktskillnad och på motsvarande sätt skillnaden i deras blodvolym vara marginell. I praktiken kan anemi av järnbrist hindras endast genom att barn som föds underviktiga får järn hela amningsperioden.

Spädbarn

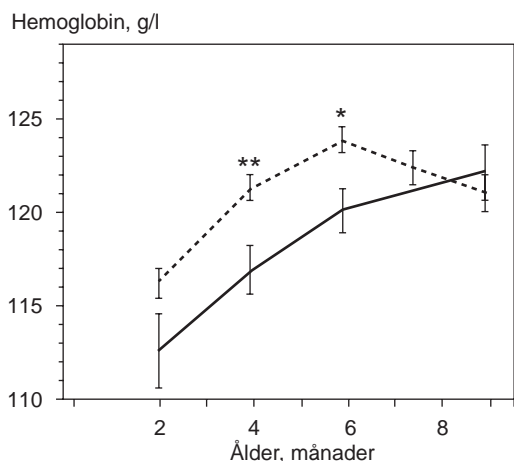
Ett friskt spädbarn utvecklar inte järnbrist och behöver inte behandling med järn även om dess fysiologiska järnmetabolism och järnbehov påverkas av en mängd olika fak-



Figur 1. Förändringen av järndepåerna med åldern. Ferritin i serum avspeglar bäst järnhalten i vävnadsdepåerna.

torer (2). Hos ett friskt spädbarn som fötts fullgånget börjar hemoglobinhalten sjunka efter födseln och når sina lägsta värden (90–120 g/l) när barnet är cirka två månader, varefter en långsam stigning sker. Hemoglobinvärden om cirka 100–130 g/l uppnås ungefär i ettårsåldern. Vävnadsjärndepåerna verkar först att stiga när de sönderfallande erythrocyternas antal överstiger de nybildade erythrocyternas antal de första veckorna efter födseln. Därefter förbrukas största delen av depåjärnet av en växande mängd erythrocyter till följd av den snabba tillväxten. Senast när barnet är ett halvt år har järndepåernas totalvolym sjunkit och utgör kanske en femtedel av födelsevärdet (figur 1).

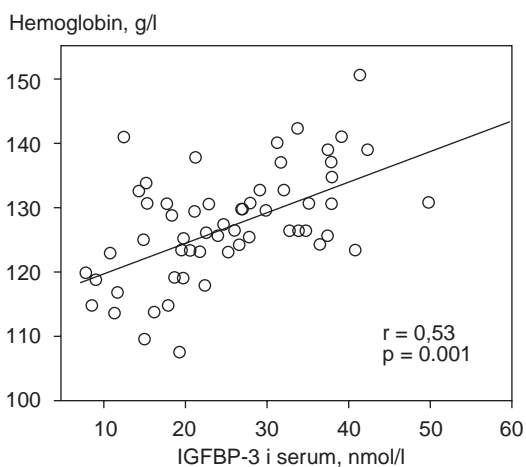
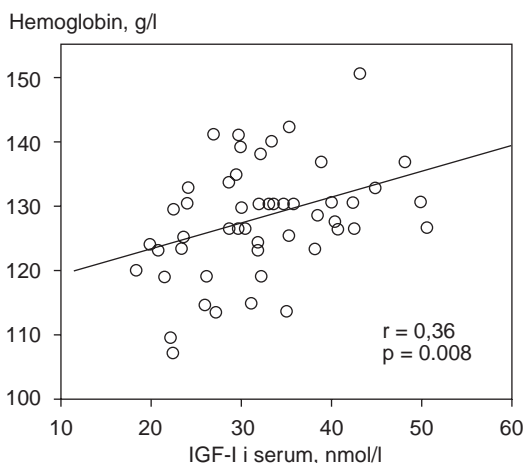
Om ett spädbarn A ökar sin vikt från 3 kg till 8 kg och ett spädbarn B från 3 kg till 12 kg under det första året, kunde man logiskt dra slutsatsen att B, som har ett avsevärt större järnbehov än A, skulle löpa en större risk att få järnbrist. Det finns inga belegg för en sådan ökad risk hos friska individer (Salmenperä, opubl. observation). Förklaringen är antagligen att även ett spädbarn själv kan reglera järnabsorptionen efter sitt eget behov. I de flesta fall hindras järnbrist till följd av ökad absorption av järn i tarmen. Även om kunskapen om regleringen av järnabsorptionen hos spädbarn är knapp är det sannolikt att en central faktor för regleringen, på samma sätt som hos vuxna, är vävnadsjärndepåernas storlek. När depåerna minskar, ökar absorptionen och när de ökar, går absorptionen ner. Det är t.o.m. möjligt att detta regleringssystem fungerar bättre hos spädbarn än hos vuxna eftersom spädbarnets



Figur 2. Hemoglobinkoncentrationen i spädbarnsåldern är beroende av mjölk. Helledragen linje: Referensbarn som matas med modersmjölksersättning med järntillskott 7 g/l och dessutom med annan föda enligt rådgivningens anvisningar. Streckad linje: Barn som fått enbart bröstmjolk och inte fått järntillskott. ** $p < 0,001$, * $p < 0,005$ (Siimes et al. 1984, referens 3).

kost är enkel och varierar blott obetydligt från måltid till måltid. Om ett spädbarn ökar i vikt ovanligt fort under de första levnads-månaderna räcker den normala näringen inte längre till, och barnet får tecken på järnbrist (Pohjankyrö-Wikström, opubl. observation).

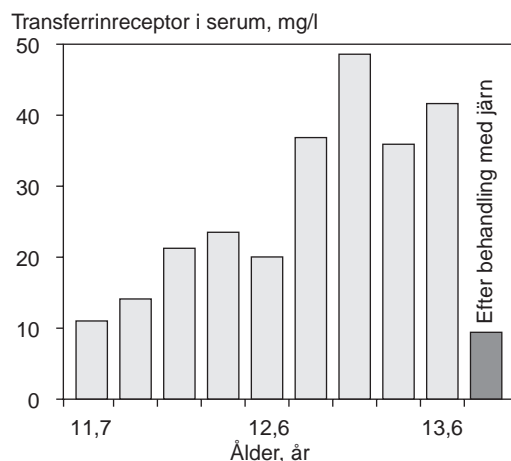
Spädbarnet får under det första halvåret största delen av sin näring eller rentav hela sin näring med modersmjölken. Om barnet får uteslutande modersmjolk är dess hemoglobinhalt betydligt högre än övriga barns (figur 2) (3). Fortfarande vet man inte med säkerhet varför en kost med enbart bröstmjolk höjer hemoglobinet. En förklaring bland andra är att bröstmjölken absorberas exceptionellt väl i tarmen. Även om bröstmjölksens järnhalt är låg (under 0,5 mg/l i bröstmjolk, 1,0 mg/l i komjolk och 6–7 mg/l i modersmjölksersättning) och sjunker under fortsatt amning, leder den bättre absorptionen till en bättre järnförsörjning än t.ex. en absorption om 5,5 procent från modersmjölksersättning trots att modersmjölksersättningen innehåller järn tiofaldigt (2). Ett järntillskott i modersmjölksersättningen är dock ett effektivt sätt att trygga en tillräcklig järntillförsel hos sådana spädbarn som inte alls ammas. Inte heller detta är oproblemiskt eftersom en märkbar ökning av mängden järn kan ha effekter på tarmens mikrobverksamhet och bl.a. på omsättningen av zink och koppar.



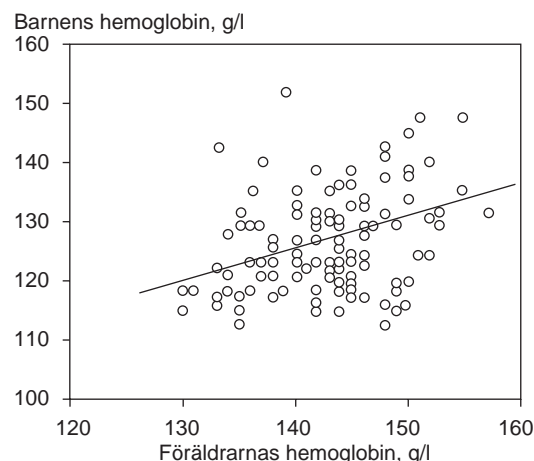
Figur 3. Korrelationen mellan friska pojkars hemoglobin och koncentration av IGF-I (övre figuren) och IGFBP-3 i serum. IGF-I och IGFBP-3 avspeglar tillväxthormonets aktivitet. (Anttila 1996, referens 4).

Barndom och puberteten

Under barndomen stiger hemoglobinkoncentrationen alltså långsamt och när cirka 120–150 g/l senast i tioårsåldern. Hos flickorna sker inga förändringar i denna nivå under puberteten, men hos pojkarna börjar den på nytt stiga i 13-årsåldern. Stigningen är beroende av när puberteten infaller. Man känner dåligt till regleringsmekanismerna men åtminstone testosteronet och tillväxthormonet har betydelse (figur 3) (4). Det är intressant att hemoglobinstegringen fortsätter hos pojkarna i cirka sex år, dvs. ytterligare tre, fyra år efter det att puberteten och den vuxnes hormonella balans har uppnåtts. Ingen förklaring finns till hands för detta fenomen under vilket hemoglobinet totalt stiger i genomsnitt 20 g/l.



Figur 4. Förändringen av transferrinreceptorer i serum hos 60 friska pojkar i puberteten (streckade pelare). Pojkarna gavs järnterapi i 50 dagar i 13,6 års ålder och transferrinreceptorer i serum analyserades på nytt (svart pelare). Resultatet tyder på att receptorökningen berodde på järnbrist och inte på accelererad erythropoes (Anttila 1996, referens 4).



Figur 5. Korrelationen mellan friska barns hemoglobinkoncentration och deras friska föräldrars hemoglobinkoncentration. Föräldrarnas värde är deras medelvärde. ($r = 0,39$, $p < 0,001$) (Siimes et al. 1994, referens 5).

Järndepåernas storlek bibehålls små under barndomen och puberteten hos såväl flickorna som pojkarna. Hos pojkarna sjunker den ytterligare under tillväxtpurtens tid (4). Denna nedgång har förmodats förbättra järnets upptag och förhindra järnbrist. Efter puberteten börjar däremot pojkarnas järndepåer snabbt växa och när på några år den vuxna mannens höga nivå.

Även om den blodmängd flickorna förlorar vid menstruationerna varierar, har man uppskattat att järnbehovet i genomsnitt fördubblas. Detta är den största orsaken till att flickors och unga kvinnors järnbalans kan bedömas vara marginell även hos cirka en tredjedel av den finländska befolkningen. Det finns inte exakta uppgifter om speciella risker under flickornas pubertet.

Vuxna kvinnor

Kvinnornas hemoglobinkoncentration är 115–145 g/l. Unga kvinnors järnbalans bibehålls marginell mätt med laborieprov, även om relevanta observationer kan göras bara genom jämförelser mellan folkgrupper. Cirka en tredjedel av de friska kvinnorna har en låg ferritinkoncentration, vilket tyder på låga järndepåer (5).

Fertila kvinnors järnbalans påverkas av deras kost. Järnbrist beror i regel inte på att kosten är järnfattig utan på att den är rik på ämnen som hindrar järnets absorption. Vår normala kost innehåller olika kelater som i

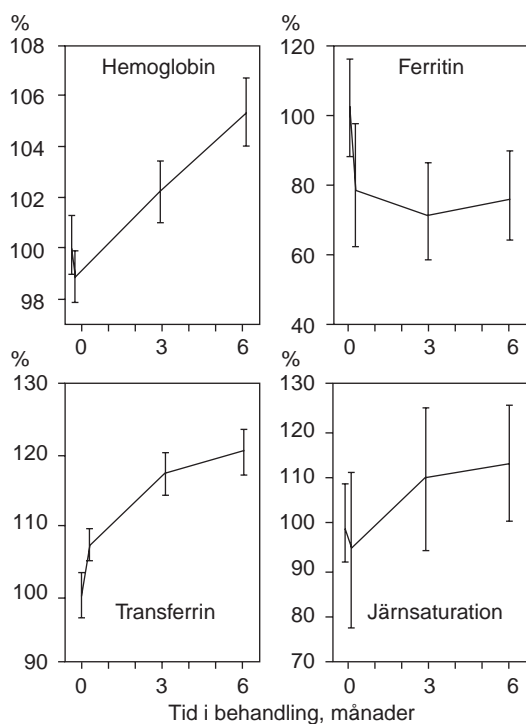
tarmen binder järnet i en form som inte absorberas och som förs ut ur kroppen med avföringen. På motsvarande sätt fungerar t.ex. kalk om kosten är kalkrik. Med tanke på en ung kvinnas kostanamnes är det viktigt att utreda hennes matvanor och i synnerhet vilka måltidsdryckerna är. Inrotade kostvanor ökar risken för järnbrist eftersom det då är sannolikt att man dagligen med maten intar ämnen som hindrar järnets absorption; på motsvarande sätt minskar en varierande kost risken. En ung kvinna som under sina huvudmåltider i allmänhet dricker vatten, saft eller öl har ett flerfaldigt större upptag av järn i kosten än om hon regelbundet dricker mjölk eller te (5). Om alltså en kvinna med kronisk järnbristanemi dricker te vid varje huvudmåltid är det sannolikt att järnbristen korrigeras utan järnterapi om hon intar sitt te som mellanmål.

Vuxna män

En frisk man har en hemoglobinkoncentration om 135–170 g/l och rikliga järndepåer. Fortfarande gäller den gamla regeln att en man som har järnbrist måste ha blodförluster. Härvid är t.ex. maligniteter i tarmen en beaktansvärd orsaksgrupp.

Åldringar

Åldrande kvinnors hemoglobinkoncentration ser ut att stiga och deras järnbalans att



Figur 6. Tillväxthormonbehandlingens effekt på järnmetabolismen hos barnpatienter: hemoglobin, ferritin i serum, transferrin i serum, järnsaturation i serum (Hermanson 1997, referens 7).

förbättras, men hos männen sjunker hemoglobinkoncentrationen och försämras järnbalansen (8)

Möjligheter att bedöma järnbalansen

Om järnbrist leder till svår anemi finns det inga diagnostiska svårigheter. Att diagnostisera en lindrig järnbristanemi eller järnbrist utan anemi hos en enskild patient är fortfarande besvärligt trots att nya laboratorieundersökningar hela tiden tas fram. Att diagnostisera järnbristanemi är lika svårt vare sig det gäller spädbarn eller åldringar. Hemoglobinsvaret på behandling med järn har ansetts vara en "gyllene standard" med vilken järnbalansen kan uppskattas. Men inte heller detta ser ut att stämma (4).

Under 1990-talet har bestämning av transferrinreceptorer i serum fått ökad användning (4). Dess koncentration förändras sensitivt när järnbalansen rubbas. Koncentrationen stiger vid järnbrist (figur 4). Problem med användningen är bl.a. bristen på standardiserade undersökningar och referens-

värden och det att koncentrationen stiger även vid alla sådana tillstånd där erythropoesen är stegrad, bl.a. hemolytiska tillstånd. Å andra sidan finns det belegg för att receptormätning är den enda laboratorieundersökningen som kan särskilja järnbrist och en inflammationsbetingad rubbning av järnmetabolismen. En sådan åtskillnad kan behövas t.ex. vid bedömningen av orsakerna till anemi hos en reumatiker.

Hemoglobinnivåns ärftlighet

Hos friska människor har hemoglobinnivån en tendens att bibehållas inom sina åldersbetingade normalvärden (3). Hos en del personer är normalvärdet alltid högt, hos andra lågt. Detta fenomen uppkommer i spädbarnsåldern (figur 5). Eftersom nivån även är beroende av tillväxthormonets nivå (4) är det möjligt att tillväxthormonet är en signalsubstans som ingår i regleringen. Denna möjlighet stöds även av tillväxthormonets inverkan på erythropoesen (figur 6, M. Virtanen, personligt meddelande, 1998). Såvida en sådan genetisk reglering bibehålls hela livet, vilket man inte vet, kompliceras den individuella utredningen av anemi ytterligare. Härvid kan en frisk person vars hemoglobinkoncentration hålls på nivån + 2 SD anemiseras 4 SD, dvs. cirka 30 g/l utan att fylla kriterierna för anemi (-2 SD). På motsvarande sätt fyller en person som normalt hålls på -2 SD anemikriterierna vid minsta anemisering.

Martti A. Siimes
Institutionen för pediatrik
Helsingfors universitet
00029 Helsingfors

Litteratur

1. Dallman PR, K Shannon: Developmental changes in red blood cell production and function. Pediatrics, ed AM Rudolph, 1986.
2. Dallman PR, MA Siimes, A Stekel: Iron deficiency in infancy and childhood. Am J Clin Nutr 1980;3:86-118.
3. Siimes MA, L Salmenpera, J Perheentupa: Exclusive breast feeding for 9 months: Risk of iron deficiency. J Pediatr 1984;104:196-9.
4. Anttila R: Iron metabolism in pubertal boys. Helsingin yliopisto, 1996, pp 1-85.
5. Siimes MA, Kallio MJ, Salmenpera L, Perheentupa J. Effect of heredity on hemoglobin concentration. J Pediatr 1994;124:100-2.
6. Hallberg L, NG Asp: Iron nutrition in health and disease, John Libbey & Co, London, 1996.
7. Hermanson E: Growth and growth hormone treatment in children. Helsingin yliopisto, 1997, pp 1-82.