

Invloed van voeding en tijdstip van inname op absorptie van ijzersupplementen

Referentie

von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB, Stoffel NU. Effect of dietary factors and time of day on iron absorption from oral iron supplements in iron deficient women. *Am J Hematol* 2023;98:1356-63. DOI: 10.1002/ajh.26987

Duiding

Gert Laekeman, em. Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

In welke mate wordt de absorptie van orale ijzersupplementen beïnvloed door het tijdstip van inname en door een gelijktijdige inname van koffie, 80 of 500 mg vitamine C of een ontbijt met koffie, lichtbruin brood, yoghurt en fruitsap?

Achtergrond

De opname van ijzer uit supplementen is onvoorspelbaar. Uit een bespreking van twee open-label gerandomiseerde gecontroleerde studies bleek dat bij vrouwen met matig ijzertekort één dagdosis ijzersupplement om de 2 dagen beter wordt opgenomen dan een dagelijkse inname van 2 dagdosissen (1,2). Sommige substanties in voedsel, zoals fytinezuur (vooral in graanproducten waarin de volledige korrel is verwerkt) en antioxidanten (in thee en koffie), hebben een negatieve invloed op de absorptie van ijzer, terwijl andere, zoals ascorbinezuur, de opname van ijzer bevorderen (3,4). Het is echter onduidelijk in hoeverre we deze bevindingen mogen doortrekken naar ijzersupplementen met hogere hoeveelheden ijzer. Evenmin is onderzocht op welk moment van de dag ijzersupplementen best worden ingenomen om een optimale absorptie te bekomen. Een recente cross-over RCT onderzocht de invloed van voedingsmiddelen en het tijdstip van inname op de absorptie van ijzersupplementen (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van 122 vrouwen uit verschillende universiteiten in Zurich
- inclusiecriteria: vrouwen tussen 18 en 45 jaar oud, niet-anemisch (hemoglobine (Hb) >12 g/dl), met ijzertekort (ferritineserumconcentratie ≤ 30 $\mu\text{g/l}$), zonder systemische inflammatie (C-reactief proteïne (CRP)-serumconcentratie <5 mg/l), een BMI van 18,5 tot 26,5 kg/m² en een lichaamsgewicht <70 kg
- exclusiecriteria: ernstige chronische aandoeningen, zwangerschap of borstvoeding, roken, inname van vitaminen en mineralen 2 weken voor de start en tijdens de studie, bloedtransfusie, bloeddonatie of significant bloedverlies in de afgelopen 4 maanden
- uiteindelijke inclusie van 35 vrouwen met een mediane leeftijd van 28 (IQR 24-33) jaar, een gemiddeld lichaamsgewicht van 56,7 (SD 8,2) kg; een mediane BMI van 20,3 (IQR 19,1-23,2) kg/m², een mediaan Hb van 12,9 (IQR 12,5-13,9) g/dl, een mediaan ferritine van 19,4 (IQR 12,6-25,8) $\mu\text{g/l}$ en een mediaan CRP van 0,54 (IQR 0,23-1,60) mg/l.

Onderzoeksopzet

Open-label gecontroleerde gerandomiseerde cross-over studie

- de deelnemers namen op dag 1,3 en 5 (eerste studieperiode) en op dag 22, 24 en 26 (tweede studieperiode) een tablet in met 100 mg ijzer (Fe) fumarate, samen met 200 ml water
- de onderzoekers creëerden 6 verschillende omstandigheden van inname:
 - 's morgens nuchter, alleen met water (referentie)
 - 's morgens nuchter, samen met 80 mg vitamine C

- 's morgens nuchter, samen met 500 mg vitamine C
- 's morgens nuchter, samen met koffie
- 's morgens nuchter, samen met ontbijt bestaande uit koffie, bruin brood, boter, honing, yoghurt en sinaasappelsap (ongeveer 90 mg vitamine C)
- in de namiddag na 4u vasten, alleen met water
- elke deelnemer werd op basis van een computergegeeneerde lijst toegewezen aan een bepaalde volgorde van deze omstandigheden
- de referentie werd telkens op de eerste dag van een studieperiode gegeven (dus ofwel op dag 1 ofwel op dag 22); de namiddaginname werd dan gegeven op de laatste dag van de andere studieperiode (dus ofwel op dag 5 ofwel op dag 26)
- voor elke studieperiode voegde men aan het toegediende ijzersupplement 3 mg ⁵⁷Fe, ⁵⁴Fe of ⁵⁸Fe fumaraat toe, waardoor het mogelijk werd om de absorptie van ijzer met nuchtere bloedafnames op dag 22 en 43 te linken aan een bepaalde inname
- na elke inname moesten patiënten gedurende drie uur nuchter blijven; ze mochten wel 500 ml water drinken tussen 1 uur en 3 uur na de inname.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: fractionele absorptie van ijzer in de erythrocyten en totale absorptie van ijzer
- secundaire uitkomstmaten: ferritineserumconcentratie, Hb, oplosbare transferrinereceptoren, serumijzer, totale ijzerbindingscapaciteit, hepcidineserumconcentratie en inflammatoire markers zoals CRP en alfazuurglycoproteïne (AGP).

Resultaten

- 34 van de 35 vrouwen voltooiden de studie; er waren 204 absorptiewaarden beschikbaar
- primaire uitkomstmaten:
 - vergeleken met de referentie ('s morgens nuchter met water alleen) was de fractionele absorptie van ijzer hoger wanneer het ijzersupplement samen ingenomen werd met 80 mg en met 500 mg vitamine C (respectievelijk mediaan 20,6% (IQR 12,3-25,5) versus mediaan 26,7% (IQR 19,1-32,6) en mediaan 30,5% (IQR 24,9-49,5); p<0,001 voor beide vergelijkingen); er was geen verschil in fractionele absorptie van ijzer tussen gelijktijdige inname van 80 mg versus 500 mg vitamine C (p=0,226)
 - vergeleken met de referentie ('s morgens nuchter met water alleen) was de fractionele absorptie van ijzer lager wanneer het ijzersupplement samen ingenomen werd met koffie alleen en met ontbijt (respectievelijk mediaan 20,6% (IQR 12,3-25,5) versus mediaan 9,5% (IQR 6,2-16,3) en mediaan 6,9% (IQR 4,1-13,0); respectievelijk p=0,001 en p<0,001); fractionele absorptie van ijzer was lager wanneer gelijktijdig ingenomen met ontbijt in plaats van met koffie alleen (p<0,001)
 - vergeleken met de referentie ('s morgens nuchter met water alleen) was de fractionele absorptie van ijzer lager wanneer in de namiddag ingenomen (respectievelijk mediaan 20,6% (IQR 12,3-25,5) versus mediaan 12,9% (IQR 9,9-21,6); p=0,059)
- secundaire uitkomstmaten:
 - in de namiddag (bloedafname op dag 5 en 26) waren ferritineserumconcentratie (p<0,001), hepcidineserumconcentratie (p<0,001), totale ijzerbindingscapaciteit (p=0,049) hoger en waren serumijzer (p=0,001), CRP (p=0,043) en transferrinesaturatie (p<0,001) lager dan in de ochtend (bloedafname op dag 1); geen significante verschillen op vlak van Hb en oplosbare transferrinereceptoren.

Besluit van de auteurs

Om de effectiviteit van ijzersupplementen te vergroten zouden ze 's morgens los van maaltijden of koffie en samen met vitamine C-rijke voeding of dranken ingenomen moeten worden. Vergeleken met de inname van 100 mg ijzer 's morgens samen met koffie of ontbijt, leidt het samen innemen met alleen

sinaasappelsap tot een viervoudige toename van de ijzerabsorptie en ongeveer 20 mg meer opname van ijzer per ingenomen dosis.

Financiering van de studie

Laboratory of Human Nutrition, ETH Zurich, Switzerland

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten vermeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De onderzoeksvraag leent er zich uitstekend toe om een cross-overstudie uit te voeren (6). Omdat men minder rekening moet houden met de variatie tussen deelnemers kon men de studiepopulatie beperken. Voor de steekproefberekening baseerde men zich op een eerdere studie bij vrouwen met overgewicht of obesitas waarbij een verschil van 25% in fractionele absorptie van ijzer werd vastgesteld naargelang vitamine C (dubbel zoveel als ijzer) al dan niet ingenomen werd (7). Voor een power van 80% en een significantieniveau van 0,05 berekende men dat er 26 deelnemers nodig waren. Rekening houdend met een uitval van 20% en onvoorziene omstandigheden verhoogde men dit aantal tot 35 deelnemers. Er vielen echter veel minder deelnemers uit dan verwacht. De studie had dus voldoende power om een verschil in ijzerabsorptie aan te tonen wanneer ijzersupplementen al dan niet samen met vitamine C ingenomen worden. Voor de andere vergelijkingen is het daarentegen niet duidelijk of de studie voldoende power had.

De interventie wordt nauwgezet beschreven. We krijgen een gedetailleerd beeld van welke voedingsmiddelen en dranken wanneer ingenomen mogen worden ten opzichte van de inname van de ijzertabletten. Ook voor de bloedafnames werd een duidelijk protocol afgesproken. Door het gebruik van isotopen kon men het verband tussen de verschillende omstandigheden van inname en de fractionele absorptie van ijzer ondubbelzinnig bepalen. Om de twee studieperiodes van elkaar te scheiden gebruikten de onderzoekers een washoutperiode van 17 dagen. Het is niet duidelijk in hoeverre een carry-over-effect hierdoor vermeden werd. Ten slotte worden niet alle resultaten, vooral voor de secundaire uitkomstmaten, gerapporteerd.

Beoordeling van de resultaten

Het gaat in deze studie alleen over vrouwelijke deelnemers, met optimaal lichaamsgewicht, zonder anemie maar met een laag ijzergehalte. Extrapolatie naar de algemene populatie is daarom niet makkelijk. Bovendien wordt als ijzerpreparaat ijzerfumaraat gebruikt, een vorm die in België niet beschikbaar is. Ogenschoonlijk namen de deelnemers geen geneesmiddelen die kunnen interfereren met de opname van ijzer. De resultaten zelf zijn niet zo verrassend. Het is al langer bekend dat vitamine C de opname van ijzer verhoogt via de omzetting van Fe^{++} naar Fe^{+++} en het verminderen van chelaatvorming (8,9). Dat de opname met een hoge dosis vitamine C (500 mg) niet significant hoger is dan met een lage dosis (80 mg) wijst erop dat we met ongeveer 250 ml sinaasappelsap (90 mg) hetzelfde effect zullen bekomen. Met de dosis van 500 mg vitamine C zien we wel een breed betrouwbaarheidsinterval, wat erop kan wijzen dat sommige personen toch profijt kunnen hebben bij deze hoge dosis. Dat vraagt om verder onderzoek in verschillende populaties. Een daling van de absorptie met 54% door koffie is vergelijkbaar met het negatieve effect van polyfenolen die men met ijzer combineerde in versterkende combinaties. Wat geldt voor koffie, geldt bijgevolg ook voor groene of zwarte thee (10,11). Ongewenste effecten worden niet gerapporteerd. Uit andere bronnen weten we dat patiënten die ijzersupplementen nuchter innemen, vaak klagen over gastro-intestinale stoornissen zoals maaglast, diarree en obstipatie (12). Kiezen voor een combinatie met voedsel zou hieraan ten dele kunnen verhelpen, maar gaat dan weer gepaard met een verminderde absorptie van ijzer, wat deze studie heeft aangetoond. De studie suggereert ook dat ijzer beter geabsorbeerd wordt 's morgens dan 's middags. Dat correleert met de hogere hepcidineserumconcentratie die men

gemeten heeft in de namiddag. Hoe hoger de hepcidineserumconcentratie, hoe minder ijzer immers uit de voeding geabsorbeerd wordt.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Voor de orale toediening van ijzer wordt ascorbinezuur vaak toegevoegd om de resorptie van het ijzer te verbeteren. Het klinisch belang hiervan is echter onduidelijk (12). De resorptie van ijzer verbetert wanneer het wordt ingenomen 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd. Toedienen tijdens de maaltijd vermindert de gastro-intestinale stoornissen, maar vermindert ook de resorptie (12).

Besluit van Minerva

Deze open-label gecontroleerde gerandomiseerde cross-over studie bij vrouwen met ijzertekort maar zonder anemie toont aan dat de opname van ijzer uit een ijzersupplement (100 mg elementair ijzer onder de vorm van fumarate) optimaal is wanneer 's morgens nuchter ingenomen zonder gebruik van koffie of een standaard ontbijt. Nuchtere inname zowel met 80 mg als met 500 mg vitamine C kan de absorptie van ijzer verhogen.

Referenties

1. Laekeman G. Hoe optimaal ijzertabletten innemen? *Minerva Duiding* 17/12/2018.
2. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. 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;4:e524-e533. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5
3. Hurrell R. How to ensure adequate iron absorption from iron-fortified food. *Nutr Rev* 2002;60:S7-S15. DOI: 10.1301/002966402320285137
4. Lynch S, Pfeiffer CM, Georgieff MK, et al. Biomarkers of nutrition for development (BOND)—iron review. *J Nutr* 2018;148(suppl 1):1001S-1067S. DOI: 10.1093/jn/nxx036
5. von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB, Stoffel NU. Effect of dietary factors and time of day on iron absorption from oral iron supplements in iron deficient women. *Am J Hematol* 2023;98:1356-63. DOI: 10.1002/ajh.26987
6. Lemiengre M. Cross-over studies: wanneer toepassen? *Minerva* 2013;12(6):77.
7. Cepeda-Lopez AC, Melse-Boonstra A, Zimmermann MB, Herter-Aeberli I. In overweight and obese women, dietary iron absorption is reduced and the enhancement of iron absorption by ascorbic acid is one-half that in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1389-97. DOI: 10.3945/ajcn.114.099218
8. Lynch R, Cook JD. Interaction of vitamin C and iron. *Ann NY Acad Sci* 1980;355:32-44. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1980.tb21325.x
9. Teucher B, Olivares M, Cori H. Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. *Int J Vitam Nutr Res* 2004;74:403-19. DOI: 10.1024/0300-9831.74.6.403
10. Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr* 1999;81:289-95. DOI: 10.1017/S0007114599000537
11. Thankachan P, Walczyk T, Muthayya S, 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;87:881-6. DOI: 10.1093/ajcn/87.4.881
12. IJzer. Orale preparaten. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI september 2024.