
Bør jernpreparater reseptbelegges?

AKTUELT PROBLEM

BERIT BORCH-IOHNSEN

Email: berit.borch-iohnsen@basalmed.uio.no
Institutt for ernæringsforskning
Universitetet i Oslo
Postboks 1046 Blindern
0316 Oslo

ANTON HAUGE

Email: anton.hauge@basalmed.uio.no
Fysiologisk institutt
Universitetet i Oslo
Postboks 1103 Blindern
0317 Oslo

Mange forbinder slapphet og tretthet med jernmangel, og plusser på kosten med jerntilskudd ”for sikkerhets skyld”. Dette er en uheldig praksis fordi de tidlige symptomer på jernmangel og jernoverskudd er de samme.

Primær hemokromatose, dvs. arvelig jernoverskudd, er langt vanligere enn tidligere antatt. I Norge kan så mange som fem per 1 000 av befolkningen ha to muterte gener, hvorav under 5 % er diagnostisert. En stor gruppe, anslagsvis 15 % av Norges befolkning, er bærere av ett mutert gen. For disse vil ekstra inntak av jern være uheldig.

I dag kan jernpreparater på 60 – 100 mg per tablett kjøpes reseptfritt og ved selvbetjening, på apotek. Vi mener at ingen bør ha jerntilskudd før det er fastslått jernmangel og årsaken til den. Jernpreparater bør reseptbelegges. Overforbruk av jern kan føre til sekundær hemokromatose.

Jern er et nødvendig næringsstoff. I kroppen er jernet bundet til forskjellige proteiner og har mange funksjoner. Slike forbindelser er f.eks. hemoglobin, jerntransportproteinet transferrin, jernlagringsproteinene ferritin og hemosiderin og diverse jernholdige enzymer.

Jern kan imidlertid også virke toksisk. Normalt er alt jern proteinbundet, og kroppen er beskyttet mot jernets toksiske virkninger. Ved jernoverskudd kan proteinenes jernbindende kapasitet sprenges, vi får ”fritt jern”, dvs. jernioner som katalyserer danning av såkalte frie radikaler, som igjen fører til celledskader (peroksidasjon av cellenes membranstrukturer).

Hvem kan få for mye jern?

Det er to hovedårsaker til jernoverskudd: primær hemokromatose (=arvelig jernoverskudd) og sekundær hemokromatose (=ervert jernoverskudd) som bl.a. kan skyldes overforbruk av jernpreparater.

Primær hemokromatose

Primær hemokromatose (1) er en recessivt autosomal tilstand. Karakteristisk for primær hemokromatose er en betydelig økning i jernopptak i tarmen og høy transferrinmetning (vanligvis > 50 %). Over tid vil dette føre til økende deponering av jern, særlig i lever, men også i andre organer. Jernoverskuddet kan resultere i organskader og eventuelt lede til tidlig død.

Personer som er heterozygote for hemokromatosegenet har moderat økning i jernopptak med noe forhøyet transferrinmetning. De vil ikke utvikle patologisk jernoverskudd i lever med vanlig kosthold, men ved bruk av jerntabletter kan dette skje.

Tidlige symptomer ved hemokromatose kan være tretthet og slapphet, leddsmerter, depresjon; senere følger fibrose og cirrhose i lever, diabetes, hjertesvikt.

Hemokromatosemutasjoner i HFE-genet, C282Y (eller cys282tyr) og H63D (eller his63asp) ble påvist i 1996 (2). HFE-genet (tidligere kalt HLA-H) ligger like ved HLA-komplekset på kromosom 6. Det er også funnet et par andre mutasjoner som opptrer sjelden.

Funnet av mutasjonene har bl.a. ført til økende kunnskap om forekomsten av hemokromatose. Nyere undersøkelser i Norge viser en forekomst i befolkningen på 5 ‰ homozygote og 15 % heterozygote, dvs. henholdsvis 20 000 og 500 000 – 600 000 individer (3) (K. Hveem, personlig meddelelse). Primær hemokromatose er meget underdiagnostisert; i den store Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag i 1995 – 97 (HUNT) kjente < 5 % av de homozygote sin diagnose på forhånd (K. Hveem, personlig meddelelse).

Sekundær hemokromatose

Friske individer med normal jernmetabolisme som har langvarig overforbruk av jerntabletter, dvs. jerninntak utover dekning av jernbehov, kan utvikle sekundær hemokromatose. Dette er ofte eldre kvinner som tidligere har fått vite at de var ”blodfattige”, f.eks. i forbindelse med svangerskap og fødsel.

Voksne menn har små jernbehov som dekkes, eller mer enn dekkes, med et vanlig kosthold, og deres jernlagre vil derfor ha tendens til å vokse med alder. De som i tillegg tar jerntabletter, vil kunne utvikle jernoverskudd.

Jern, ”frie” radikaler og sykdommer

Det har lenge vært kjent at jernoverskudd i lever kan føre til fibrose, cirrhose og eventuelt leverkreft i individer med primær (tidligere ”idiopatisk”) hemokromatose. Senere har man påvist at ved sykdom kan jern, selv hos individer med normale eller lave jernlagre, også være ansvarlig for vevsskader. Ved en rekke sykdommer dannes superokside anionradikaler. Jern avgitt fra ferritin vil katalysere danningen av toksiske hydroksilradikaler.

Likningene 1 – 3 summerer hvordan $\cdot\text{OH}$ radikaler kan dannes ved en prosess med jern som katalysator:

- 1) $\text{O}_2^- + \text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{O}_2 + \text{Fe}^{2+}$
- 2) $2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
- 3) $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{OH}^- + \cdot\text{OH} + \text{Fe}^{3+}$

Likning 3 kalles Fentonreaksjonen. Disse radikalene kan gi peroksidasjon av cellenes membranstrukturer og har vært postulert som mulige patogenetiske faktorer ved f.eks. aterosklerose, revmatoid artritt, colonkreft, parkinsonisme (4 – 6). Dyreforsøk og forsøk in vitro viser jerns rolle som katalysator i friradikaldannede reaksjoner, f.eks. jern og makrofagmediert oksidasjon av low density lipoprotein (LDL) i aterosklerose (7).

Tidligere epidemiologiske studier av eventuell sammenheng mellom inntak av kostjern og/eller jernlagre og koronar hjertesykdom eller kreft, har gitt uoverensstemmende resultater. I det siste er det imidlertid kommet flere studier som viser sammenheng mellom jernnivåer og kardiovaskulær sykdom. For eksempel har en stor prospektiv undersøkelse blant kvinner og menn i alderen 40 – 79 år vist at serum-ferritin var den sterkeste predikatoren ved utvikling av karotid aterosklerose (8). I denne undersøkelsen ble det påvist økende aterosklerotisk risiko ved økning i serum-ferritinverdi ved forskjellige nivåer av LDL-kolesterol. Forandringer i jernlagrene under en oppfølgingsperiode modifiserte risikoen; minskning av jernlagre gav bedring, mens videre økning gav forverring. Ferritin og LDL-kolesterol viste synergistisk sammenheng med kardiovaskulær sykdom og død (9). Bærere av én kopi av C282Y-mutasjonen med moderat jernoverskudd har 1,5 og 2,4 ganger større risiko for død av henholdsvis kardiovaskulær og cerebrovaskulær sykdom (vel 12 000 kvinner fulgt i 16 – 18 år) (10), mens blant heterozygote menn økte risikoen for hjerteinfarkt 2,3 ganger (11).

Det er nylig vist at pasienter med opprinnelig uforklart kardiomyopati som viser seg å ha hemokromatose, har vesentlig dårligere prognose enn de med andre underliggende årsaker til hjertesykdom (12). Jerndeponering i Purkinje-systemet kan gi impulsledningsforstyrrelser, arytmier og plutselig død.

To grupper har studert jerninntak og mulig sammenheng med kolorektal kreft. Begge studiene antyder at ikke-absorbent eller overskuddsjern i tarminnholdet i denne delen av tarmkanalen kan være en risikofaktor (13, 14).

Kondrokalsinose i bl.a. fingerledd, hofter og knær, er vanlig hos pasienter med arvelig hemokromatose, men sees ikke like ofte hos pasienter med jernoppbygning av sekundær type, selvom også disse kan få invalidiserende leddplager (15).

Bruk og misbruk av jerntilskudd

De aller fleste dekker jernbehovet fra kosten. Individuer med små jernlagre (måles som serum-ferritin) kan forebygge jernmangelanemi ved å ta et lavdose jerntilskudd. I Norge er nedre referansegrense for anemi blant kvinner og menn henholdsvis 11,5 og 12,5 g Hb/100 ml; internasjonalt brukes 12,0 og 13,0 g Hb/100 ml (WHO, 1972). Jernmangelanemi behandles med tabletter som inneholder 60 – 100 mg jern (høydosepreparater), f.eks. 1 – 2 tabletter per dag.

Det er imidlertid velkjent at mange tyr til jernpreparater når de føler seg trette og slappe, fordi de tror de har jernmangel. Disse symptomene er de samme som ved primær hemokromatose. Dette betyr at ingen skal ta jerntilskudd før det er påvist at de har jernmangel.

En person med små jernlagre absorberer mer jern fra tarmen enn en person med større lagre. Likeledes absorberes lave jerdoser relativt mer effektivt enn høye, men den absolutte mengden jern absorbert er allikevel større ved høydoser (16). Det er derfor en myte at jernopptaket i tarmen er regulert slik at kroppen bare tar opp det den trenger, f.eks. har voksne menn økende jernlagre med alder.

Når behovet er dekket, vil jerntilskudd kunne føre til for stor eller uønsket økning av jernlagrene, jf. sekundær hemokromatose. Spørsmålet er om høye jernlagre også vil føre til patologiske forandringer, f.eks. i lever, hos individer med normal jernmetabolisme.

Fører overforbruk av jern til organskader hos normale individer?

Noen tilfeller av jernoverskudd etter langvarig jernterapi vil bli referert her. De tre enkelttilfellene som refereres nedenfor, ble funnet i forbindelse med anemidiagnose.

Pasient 1 . Kvinne, f. 1917, med fire barn, og som hadde fått utført hysterektomi i 1950. Hun var blodgiver fra 1948 til 1971 (dvs. 23 år); 107 enheter, $\times 10^8$ l totalt, 4 – 5 tappinger/år. Hun har vært vegetarianer i 25 år (fra 1962), uten fisk, kjøtt eller alkohol, men $2 \cdot 100$ mg jern/dag.

Data innsamlet i 1987: Hb 13,3 g/100 ml, s-ferritin 1710 μ g/l, s-jern 29 μ mol/l, TIBC 36 μ mol/l, TfM 81 %. Leverenzymene (ASAT, ALAT?) moderat økning; beinmarg 4+; leverbiopsi signifikant økning i hepatocytjermengde, ikke fibrose. HLA-typing, viste ingen sammenheng med primær hemokromatose (A9, A11, B15, B37). Barna hadde normale jernverdier. Tappeprogram: fra april 1988 til februar 1989, 25 tappinger; s-ferritin 249 μ g/l og TfM 11 %.

Konklusjon. Normal frisk kvinne som utviklet jernoverskudd pga. daglig jerninntak på 200 mg i 25 år, hvorav de ni første som blodgiver (Ulvik RJ, Bergheim J, Myking A, poster ved Second International Conference of Haemochromatosis, Gold Coast,

Australia, 1989, abstrakt s 26).

Pasient 2. Kvinne, f. 1967. Hun tok 2 – 3 Duroferon dretter (depottablett; 100 mg) per dag i tre år (fra mars 1988), hvorav i to år tatt med 500 – 700 mg askorbinsyre + et glass appelsinjuice. Hun hadde et mindre inntak av jern og vitamin C frem til blodprøve som viste et serum-ferritinnivå på 335 µ g/l. Andre kliniske prøver var normale.

Hun har ikke tatt jern siden våren 1991, men er ikke tappet. Kjøttinntaket er lite men juiceinntaket til frokost-brødmåltidet er stort. Hun har hatt regelmessig menstruasjon hele tiden. Tabell 1 viser betydelig nedgang i jernlageret (serum-ferritin) etter tre år uten jernpreparater.

Konklusjon. Normal og frisk kvinne, men med jernoverskudd pga. høye jerndoser? Pasienten opprettholder imidlertid høy transferrinmetning etterat serum-ferritinnivået er sunket til normalområdet (<150 µ g/l) (tab 1). Annen mulighet kan være heterozygot primær hemokromatose? (B. Borch-Iohnsen, personlig meddelelse.)

Tabell 1

Forandringer i jernstatus etter avsluttet bruk av jernpreparater

	Hb	Hematokrit	S-jern	TIBC ¹	TfM ²	S-ferritin
Blodprøve	(g/100 ml)	(%)	(µ mol/l)	(µ mol/l)	(%)	(µ g/l)
Mai 1991	11,4	32	22,3	53	42	335
August 1991	12,4	37	-	-	-	389
Juli 1992	-	-	-	-	-	194
Mai 1994	12,6	38	28,9	50	50	98
November 1994	12,1	34	26,6	56	48	77
¹ Total jernbindende kapasitet ² Transferrinmetning						

Pasient 3. Kvinne, ca. 70 år, med jernlagre på omkring 20 g (s-ferritin 2 000 µ g/l) etter mange års inntak av 200 mg jern per dag. Hun er tappet ned til normal s-ferritinverdi som holder seg stabil på vanlig kosthold (B. Borch-Iohnsen, personlig meddelelse).

Sekundær hemokromatose (uten påviste hemokromatosemutasjoner)

Funnene av hemokromatosemutasjoner (f.eks. C282Y, H63D) har gitt oss muligheten til å skille mellom primær og sekundær hemokromatose. Nylig er det vist i en studie blant pasienter (N = 120) med diagnosen hemokromatose, at 21 personer (vel 17 %) var negative for C282Y-mutasjonen. Av disse hadde 17 personer daglig inntatt jerntabletter i 5 – 50 år. Av de 21 var to homozygote og åtte heterozygote for H63D-mutasjonen. De

resterende 11 pasientene, dvs. 9 % (av 120), var negative for begge mutasjonene. Ni av dem hadde inntatt jernpreparater, og seks av disse hadde varierende grad av leverfibrose (17). Disse ni pasientene har enten sekundær hemokromatose eller de kan ha ukjente hemokromatosemutasjoner.

Konklusjon

I dag kan jernpreparater på 60 – 100 mg kjøpes reseptfritt og som selvbetjening på apotek. Disse preparatene har anbefalinger om doser helt opptil 300 – 400 mg per dag. Det er mulig at slike preparater etter hvert også vil bli å finne i dagligvarebutikker, dvs. at de blir mer tilgjengelige.

Som beskrevet over er det flere grunner til å ønske at jerntabletter skal bli reseptbelagt. Ekstra jern må bare tas av dem som trenger det, basert på måling av hemoglobin- og serum-ferritinnivå.

Primær hemokromatose opptrer langt hyppigere enn tidligere antatt, og tilstanden er sterkt underdiagnostisert. Opptil 15 % av Norges befolkning kan være bærere av hemokromatosemutasjonen. Tidlige symptomer på jernmangel og jernoverskudd er de samme: tretthet og slapphet. Det kan føre til skadelig selvmedisinering. Det er vist at også mutasjonsnegative individer med forhøyet jernlager kan utvikle fibrose (17). Antall individer som absolutt ikke skal ha jerntilskudd er derfor svært høyt.

LITTERATUR

1. Powell LW, Leggett BA, Crawford DHG. Hemochromatosis and other iron storage disorders. I: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, red. Schiff's Diseases of the liver. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999: 1107 – 30.
2. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996; 13: 399 – 408.
3. Bell H, Thordal C, Raknerud N, Hansen T, Bosnes V, Halvorsen R et al. Prevalence of hemochromatosis among first-time and repeat blood donors in Norway. J Hepatol 1997; 26: 272 – 9.
4. Gutteridge JMC. Free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. Free Rad Res Commun 1993; 19: 141 – 58.
5. McCord JM. Effects of positive iron status at a cellular level. Nutr Rev 1996; 54: 85 – 8.
6. Marx JJM, van Asbeck BS. Use of chelators in preventing hydroxyl radical damage: adult respiratory distress syndrome as an experimental model for the pathophysiology and treatment of oxygen-radical-mediated tissue damage. Acta Haematol 1996; 95: 49 – 62.

7. Yuan XM, Brunk UT. Iron and LDL-oxidation in atherogenesis. *APMIS* 1998; 106: 825 – 42.
8. de Valk B, Marx JJM. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1542 – 8.
9. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1997; 96: 3300 – 7.
10. Roest M, van der SchouwYT, de Valk B, Marx JJM, Tempelman MJ, de Groot PG et al. Heterozygosity for hereditary hemochromatosis gene is associated with cardiovascular death in women. *Circulation* 1999; 100: 1268 – 73.
11. Tuomainen T-P, Kontula K, Nyyssönen K, Lakka TA, Heliö T, Salonen JT. Increased risk of acute myocardial infarction in carriers of the hemochromatosis gene Cys282Tyr mutation. A prospective cohort study in men in eastern Finland. *Circulation* 1999; 100: 1274 – 9.
12. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077 – 84.
13. Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 250 – 5.
14. Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE et al. Iron intake, body iron stores and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. *Int J Cancer* 1999; 80: 693 – 8.
15. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Maleknia T, Scambi C, Melchiorri S et al. The articular damage of hemochromatosis. A little known aspect. *Recenti Prog Med* 1999; 90: 226 – 30.
16. Smith MD, Pannacciulli IM. Absorption of inorganic iron from graded doses. *Br J Haematol* 1958; 4: 428 – 34.
17. Bell H, Berg JP, Undlien DE, Distant S, Raknerud N, Heier HE et al. The clinical expression of hemochromatosis in Oslo, Norway. Excessive oral iron intake may lead to secondary hemochromatosis even in HFE C282Y mutation negative subjects. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1301 – 7.

Publisert: 10. februar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 7. juli 2026.