

# Barns järnbehov och hur vi bäst kan skydda barnhjärnan

Redan lindrig till måttlig järnbrist tros kunna påverka den växande hjärnan negativt. Utmaningen ligger i att identifiera, förebygga och behandla rätt riskgrupp.

**STAFFAN BERGLUND**, med dr, specialistläkare  
staffan.berglund@  
pediatri.umu.se

**MAGNUS DOMELLÖF**, docent, överläkare; båda institutionen för klinisk vetenskap, enheten för pediatrik, Umeå universitet

Järnbrist är globalt sett ett stort hälsoproblem, och små barn är de hårdast drabbade. De utgör både den grupp som har störst behov av järn och den som samtidigt riskerar de allvarligaste skadorna av järnbrist. Strävan efter att minska förekomsten av järnbrist hos små barn har därför länge betraktats som ett prioriterat område i världssamfundet på grund av den tydliga kopplingen till en negativ neurologisk utveckling [1]. På senare år har kunskapen ökat både om vilka riskgrupper som finns och som drar nytta av järntillskott och om möjliga risker med järnöverskott. Även i Sverige finns skäl att se över och förbättra förhållningssättet till järnbrist och järntillskott.

## En essentiell byggesten

Järn är en essentiell mineral i alla kroppens celler, och människan innehåller ca 50 mg järn per kilo kroppsvikt. Det mesta av detta järn åtgår till uppbyggnad av hemoglobin och myoglobin, med huvuduppgiften att delta i syretransporten. En annan och relativt stor del av järnet finns i lager i bl a makrofager och leverceller, bunden till ferritin. Detta möjliggör en viss variation i intag och förlust av järn, eftersom lagren kan användas som buffert. Men utöver hemoglobin-, myoglobin- och ferritinbundet järn finns järn i en rad andra proteiner som är nödvändiga för fungerande tillväxt och metabolism i kroppens alla vävnader. Denna lilla sk vävnadsbundna andel utgör endast ett par procent av allt järn i kroppen men är helt essentiell, inte minst för det centrala nervsystemet.

## Järnstatus hos barn

Järnbrist ger sällan tydliga kliniska symtom, och därför är en bedömning av barns järnstatus ibland av värde. Vanligen indelas järnbrist i tre stadier: 1) uttömda järnförråd, 2) lindrig till måttlig funktionell brist och 3) uttalad funktionell brist (järnbristanemi). Laboratorieanalyser som bäst avspeglar de olika stadierna är delvis dåligt undersökta hos barn, och dessutom finns en stor variation beroende på analysmetod. Därtill finns en fysiolgisk variation i markörer för järnstatus, särskilt under första levnadsåret, vilket gör att åldersspecifika normalvärden måste tillämpas.

I Tabell I presenteras förslag på normalvärden för ferritin och hemoglobin, som kan användas för att avslöja uttömda järnförråd (lågt ferritin) och slutstadiet av järnbrist, järnbristanemi (lågt ferritin och hemoglobin) [2]. För att detektera lindrig eller måttlig funktionell järnbrist, efter att lagren tömts men innan hemoglobinet sjunker, krävs dock ytterligare laboriemarkörer. Förslag på sådana är transferrinmättnad (TS), erytrocytmedelvolum (MCV), löslig transfer-

receptor (TfR) och retikulocythemoglobin (CHr) [3]. Dessa kan med fördel användas även på barn trots att det saknas internationellt fastslagna normalvärden för de två sistnämnda. Hepcidin är en ny intressant markör för järnstatus och tros spela en nyckelroll i järnmetabolismen. Den kliniska tillämpningen är dock fortfarande begränsad [4].

## Järnbrist och den växande hjärnan

Under senare år har allt fler studier antytt att järnbrist kan uppstå i hjärnan redan under den tidiga fasen av funktionell järnbrist, innan hemoglobinet sjunkit påtagligt. Kroppen tycks prioritera erytropoes före hjärnans järnberoende funktioner. Redan lindrig till måttlig järnbrist tros därmed kunna påverka hjärnan negativt, och utmaningen ligger i att identifiera, förebygga och behandla denna järnbrist [5].

I djurmodeller har man tydligt visat att måttlig järnbrist ger påverkan på en rad hjärnfunktioner, såsom cellmetabolism, nervcellstillväxt, myelinisering och neurotransmittorsyntes. Hos nyfödda djur är dessa skador delvis irreversibla, och den växande hjärnan påverkas även långsiktigt av en kortare episod av järnbrist under nyföddhetsperioden. En rad kliniska studier har försökt påvisa samma samband hos människa, och där finns en tydligt fastslagen association mellan en period av järnbrist under första levnadsåret och nedsatta neuropsykologiska funktioner senare i livet [6]. Exempelvis har barn med järnbristanemi vid 6–12 månaders ålder, trots behandling av denna, påverkan på såväl kognition som beteende i skolåldern. Det har länge rått brist på randomiserade studier som säkert påvisat ett kausalt samband, och förekomsten av samvariation med sociala förhållanden och diet har föreslagits som en alternativ förklaring. Det finns dock en handfull randomiserade studier som stödjer sambandet, och den samlade evidens som föreligger har av flertalet bedömts som tillräckligt stark för att betrakta orsakssambandet som vetenskapligt bekräftat [7, 8].

För äldre barn och tonåringar är det mer oklart vilka riskerna med järnbrist är. Skolbarn med järnbrist uppvisar beteendeproblem och presterar sämre vid kognitiv testning. Det faktum att järntillskott ger en viss förbättring talar för att det åtminstone delvis finns ett orsakssamband [9]. Till skillnad från nyfödda tycks dock järnbristen inte orsaka bestående problem hos dessa äldre barn, varför behandling av konstaterade fall snarare än profylax är rimlig. En rad uppmärksammade epidemiologiska studier har påvisat ett samband mellan

## SAMMANFATTAT

**Barn under 3 år** är de som har störst risk att drabbas av järnbrist och också störst risk att ta skada av detta.

**Järnbrist** är associerad med försämrad neurologisk utveckling hos små barn, men att ge järntillskott till grupper som inte riskerar järnbrist kan ge negativa effekter.

**Sen avnavling** vid födelsen och introduktion av järnrik kost vid 6 månaders ålder är faktorer som minskar risken för järnbrist.

**Låg födelsevikt**, utebliven introduktion av järnrik kost vid 6 månader och intag av komjölk är riskfaktorer för järnbrist.

**Barn med låg födelsevikt** (<2 500 g) är en särskild riskgrupp och bör erbjudas rutinmässig profylax mot järnbrist, enligt nytt vårdprogram.

**Järnstatus bör** ingå i utredningen av bl a beteendeproblem och kognitiva svårigheter hos barn och ungdomar.

**TABELL I. Föreslagna nedre normalvärden för ferritin och hemoglobin vid olika åldrar [2]. Observera att gränserna för ferritin kan variera beroende på analysmetod.**

	0–1 veckor	2 mån	4 mån	6–24 mån	2–5 år	5–18 år
Ferritin (µg/l)	40	40	20	10–12	10–12	15
Hemoglobin (g/l)	135	90	105	105	110	110

**TABELL II. Rekommenderat dagligt intag av järn (RDI) i olika åldrar enligt Livsmedelsverket och Nordiska näringsrekommendationer (NNR).**

	RDI järn	Motsvarar
6 mån–5 år	8 mg	1–0,4 mg/kg
6–9 år	9 mg	0,4–0,3 mg/kg
10–13 år	11 mg	0,3 mg/kg
14–17 år	15/11 mg <sup>a</sup>	0,25/0,15 mg/kg

<sup>a</sup> Menstruerande flickor/övriga.

järnstatus och ADHD och föreslagit att vissa fall i denna växande sjukdomsgrupp skulle kunna förklaras av järnbrist. Andra har dock misslyckats med att bekräfta sambandet, och behandlingsstudier saknas. Tanken att den växande andelen barn med ADHD skulle kunna behandlas med järntillskott uppmärksammas dock till fortsatta studier på området [10].

### Behovet av järn i olika åldrar

Vuxna har ett relativt lågt behov av tillfört järn eftersom det mesta av kroppens järn återvinns i en ständig pågående recirkulation mellan makrofager, blodbana och erythropoetiska celler. För män behöver endast de små förluster av järn som sker via celler som lossnar i tarm, hud och urinvägar ersättas. För kvinnor tillkommer förlust vid menstruation. Livsmedelsverket rekommenderar 9 mg/dag för män och 15 mg/dag för menstruerande kvinnor, motsvarande ca 0,1–0,3 mg/kg.

För en växande individ är situationen en helt annan. För varje nytt kilos tillväxt måste ytterligare ca 50 mg järn inkorporeras i den expanderande blodvolymen men också i annan expanderande vävnad, inklusive hjärnan. Behovet står därmed i proportion till barnets tillväxthastighet och är som

störst under det första levnadsåret. Paradoxalt nog har bröstmjolk ett lågt innehåll av järn (ca 0,3 mg/l). Orsaken tros vara den evolutionära vinsten med att undanhålla järn från mikrober i tarmen och därmed skydda mot infektion. I stället har det nyfödda barnet ett extra lager av järn, dels ferritinbundet, dels i form av ett mycket högt hemoglobin. Detta medfödda järn omfördelas till den växande kroppen och räcker fram till ca 4–6 månaders ålder då lagren sinar.

Från ca 6 månader uppstår hos normalviktiga, fullgångna barn ganska raskt ett behov av järn motsvarande ca 1 mg/kg/dygn, vilket är högre än i någon annan period i livet. Av denna anledning rekommenderar Livsmedelsverket ett dagligt intag av 8 mg från 6 månader, en rekommendation som gjort att många barnmatsprodukter, som välling och gröt, berikats. Livsmedelsverkets rekommendationer om järnintag i olika åldrar redovisas i Tabell II (Nordiska näringsrekommendationer 2012). I dessa finns ingen rekommendation till barn <6 månader. Nedan diskuteras denna grupp, och förslag ges till förhållningssätt.

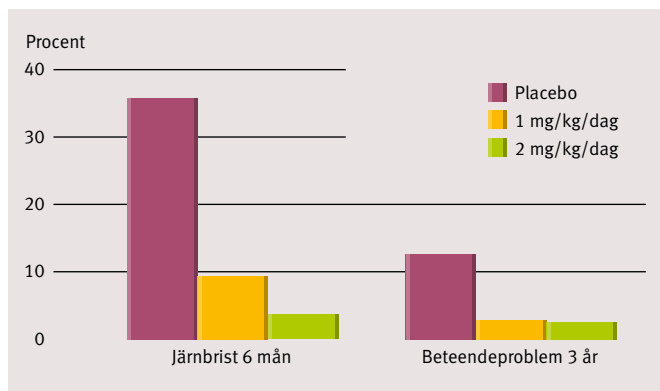
### Risker med järn

Med tanke på de tänkbara riskerna med järnbrist och de stora järnbehoven hos små barn kan det vara frestande att ge järntillskott eller berikade produkter frikostigt för att säkerställa goda järnförråd. Men järn är potentiellt toxiskt och har en kraftig prooxidativ effekt. Dessutom saknar kroppen förmåga att utsöndra järn. Många studier har gjorts av järntillskott, både som behandling av barn med järnbristanemi och som profylax. Resultaten varierar och visar positiva, uteblivna men också negativa effekter, såsom sämre tillväxt och ökad infektionsrisk. Det tycks vara helt avgörande vilken målgrupp som behandlas, och det föreligger definitivt risker med att ge järntillskott till dem som redan har ett bra järnstatus.

Mest uppmärksammas är en nyligen publicerad studie från Chile där 835 barn randomiserades till en modersmjölkersättning med högt (12,7 mg/l) eller lågt (2,3 mg/l) järninnehåll. Vid 10 års ålder undersöktes 473 av barnen med omfattande neuropsykologisk testning, och då hade de som fått ett högt järninnehåll sämre minnesfunktioner och en tydlig tendens till lägre intelligensnivå. Skillnaderna var tydligast hos dem som redan vid 6 månader hade ett bra hemoglobinvärde och således inte hade tecken på järnbrist [11]. Eftersom andra studier i stället har visat positiva effekter med ett högt järnintag har studien ännu inte fått någon betydelse för rekommenderade nivåer av järn i välling eller andra berikade produkter

**TABELL III. Barn med särskild risk för järnbrist och rekommendationer för att minska riskerna.**

Riskgrupp	Rekommendation
Barn 0–6 månader	Sen avnavling bör tillämpas vid svenska förlossningsenheter. Se vårdprogram på <a href="http://www.blf.net/neonatot">www.blf.net/neonatot</a> Friska barn med normal födelsevikt (>2 500g) som huvudsakligen ammas fram till 6 månader behöver inget järntillskott. För barn som inte ammas rekommenderas modersmjölksersättning järnberikad med 4–8 mg/l.
Barn med låg födelsevikt (<2 500 g)	Nya svenska riktlinjer föreslår järntillskott från 2–6 veckors ålder enligt särskilt upptrappningsschema. Riktlinjerna finns på <a href="http://www.blf.net/neonatot">www.blf.net/neonatot</a> och berör alla BB-rondande barnläkare och BVC-personal. Tillskott ges oavsett om barnen är prematura eller fullgångna.
Barn 6–12 månader	Köttprodukter och/eller järnberikade barnmatsprodukter (välling/gröt) bör introduceras i kosten från 6 månader. Viktigt är att säkerställa att denna information även når familjer med icke-svensk bakgrund. Vanlig komjölk bör inte ges som dryck till barn under 12 månader. Vaksamhet iaktas och eventuell provtagning för järnbrist, oavsett tillväxtmönster, görs hos <ul style="list-style-type: none"> <li>• barn som har ett stort intag av komjölk (&gt;300–500 ml/dygn)</li> <li>• barn som inte kommer igång med avvänjningskost utan huvudsakligen ammas</li> <li>• barn med vegetarisk kost utan järnberikade produkter.</li> </ul> Vid misstänkt funktionell järnbrist ges i första hand kostbehandling; järntillskott övervägs i svårare fall.
Tonåringar med näringsfattig kost	Frikostig kontroll av järnstatus (i första hand hemoglobin och ferritin, eventuellt med tillägg av TS och MCV) vid utredning av trötthet och koncentrationssvårigheter samt beteendeproblem. Kortvarig järnbehandling, vid behov följt av kostråd.



**Figur 1.** Effekterna på järnstatus vid 6 månaders ålder respektive andelen med beteendeproblem vid 3 års ålder (enligt föräldraenkäten Child behavioral checklist) hos 285 barn med låg födelsevikt (2 000–2 500 g) som randomiserats till tre olika doser av järntillskott från 6 veckors–6 månaders ålder [17].

för motsvarande åldersgrupp.

### Svenska riskgrupper för järnbrist

Det är viktigt att identifiera riskgrupper för järnbrist och utforma lämpliga rekommendationer och vid behov interventioner för dem för att minska risken utan att orsaka negativa effekter. Tyvärr kräver det många gånger väl genomförda, stora, randomiserade studier, och i väntan på sådana måste rekommendationer ibland baseras på rimliga antaganden och klinisk erfarenhet. Vi vill här lyfta fram fyra tänkbara riskgrupper bland svenska barn med förslag till förhållningssätt (Tabell III).

**Barn 0–6 månader.** Enligt resonemanget ovan klarar sig det nyfödda barnet under de första 4–6 månaderna helt på sitt medfödda järnförråd. Den lämpligaste åldern för att påbörja en järnrik diet eller järntillskott till ammade barn har debatterats genom åren. I en stor svensk studie har dock visats att svenska barn inte löper risk att utveckla järnbristanemi om de ammas helt till 6 månaders ålder och att järntillskott visserligen förbättrar järnstatus men inte andelen med järnbristanemi. Däremot sågs en liten men negativ effekt på längdtillväxten hos de barn som från början hade höga järndepåer [12, 13]. Med tanke på de många fördelarna med amning är det därför rimligt att fortsätta att uppmuntra till amning som huvudsaklig näringskälla trots vetskapen om de sjunkande järnförråden. Att tillämpa sen avnavling vid förlösningssenheter ökar ytterligare möjligheten till bra järnstatus utan dokumenterade risker, något som nyligen visats i en svensk randomiserad studie [14].

För barn som inte ammas erbjuds modersmjölksersättning. Den är vanligtvis berikad med 4–8 mg/l, motsvarande 10–20 gånger det järn som finns i bröstmjolk. Anledningen är att absorptionen av järn är sämre från ersättning än från bröstmjolk. Den mångfaldigt högre dosen kan dock ifrågasättas med tanke på ny kunskap om risker med järnöverskott. En mindre svensk studie kunde visa likvärdigt järnstatus hos barn som fått en ersättning med 2 mg/l [15]. Antalet barn var dock lågt, och frågan bör prövas i större studier.

**Barn med låg födelsevikt** kommer efter födelsen att växa proportionellt sett snabbare än normalviktiga barn. I kombination med ibland lägre depåer av järn vid födelsen innebär det att de medfödda depåerna av järn tar slut redan vid 2–4 månaders ålder. Barn med extremt låg födelsevikt utvecklar grav anemi redan efter några månader, och vi har nyligen visat i en studie att även barn med marginellt låg födelsevikt

»Ibland beror ett stort intag av komjolk på missförstånd, då föräldrar till barn med matningssvårigheter väljer att ge mjölk för att säkerställa en nyttig näringskälla. Dessa 'milkoholics' bör snarast erbjudas kostrådgivning.«

(2 000–2 500 g) har klart ökad risk för järnbrist under första levnadshalvåret, en risk som minimerades hos dem som fick järntillskott från 6 veckor [16]. Gruppen marginellt lågviktiga utgör ca 3 procent av alla nyfödda. I en uppföljning kunde vi också konstatera minskad risk för beteendeproblem i förskoleåldern hos barn som randomiserats till förebyggande järntillskott. Studien stödjer hypotesen att lindrig till måttlig järnbrist under spädbarnstiden kan skada hjärnan långsiktigt, framför allt vad gäller beteendet (Figur 1) [17].

Ett nytt nationellt vårdprogram har nu upprättats, där vi föreslår dos och duration av järntillskott för alla svenska barn med födelsevikt under 2 500 g [18]. Vårdprogrammet finns på Barnläkarförningens webbplats och riktar sig till såväl barnläkare vid BB-avdelningar som BVC-läkare i öppenvården.

**Barn 6–12 månader.** Med anledning av uttömda järnförråd och stort järnbehov vid 6 månaders ålder är det viktigt att under andra levnadshalvåret snabbt övergå till en järnrik kost då det finns ett tydligt samband mellan kosten under denna period och järnstatus vid 12 månaders ålder [19]. Köttprodukter och/eller järnberikade barnmatsprodukter (gröt/välling) rekommenderas ingå i kosten under introduktionen av vanlig mat. Hos barn som inte klarar denna introduktion utan fortsätter med bröstmjolk som huvudsaklig energikälla bör man vara observant på att svår järnbrist kan utvecklas och att järntillskott kan övervägas under en övergångsperiod. Vegetarisk kost utan berikade barnmatsprodukter är en kost som är dåligt studerad, och den kan inte rekommenderas utan att man noggrant följer barnets järnintag.

Ytterligare en riskfaktor för järnbrist är uppfödning på icke-berikad komjolk. Komjolk hämmar upptaget av järn och kan försätta i övrigt friska barn i svår järnbrist om intaget blir stort (>300–500 ml/d) [20]. Ibland beror ett stort intag av komjolk på missförstånd, då föräldrar till barn med matningssvårigheter väljer att ge mjölk för att säkerställa en nyttig näringskälla. Dessa »milkoholics« bör snarast erbjudas kostrådgivning. Man bör också observera att tillväxten och allmäntillståndet kan vara normala trots svår järnbristanemi. En särskild riskgrupp är barn från familjer med invandrarbakgrund, där både språkförbistring och okunskap kring svenska barnmatsprodukter kan orsaka problem.

**Ungdomar under pubertetsspurten.** Vid puberteten uppstår åter en hastigare tillväxttakt, samtidigt som kosten ibland kan vara ensidig och näringsfattig. För unga kvinnor innebär också menstruation en ytterligare riskfaktor. Det finns evidens för att barn i skolåldern med järnbrist kan uppnå förbättrad kognitiv förmåga om de behandlas med järntillskott [9]. Svårigheten ligger i att identifiera dessa, då järnbrist inte nödvändigtvis behöver övergå till svår anemi innan symptom uppstår. Frikostig screening inte bara för hemoglobin utan också för järnstatus (i första hand ferritin, eventuellt med tillägg av TS och MCV) bör ingå vid utredning av barn och ungdomar med allmänna symtom på trötthet och koncentrationssvårigheter. Kortare behandling med medelhög dos järntillskott följt av kostråd kan ofta vända bilden utan större problem med biverkningar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Magnus Domellöf driver ett företag, Nutrium AB, som utvecklar programvara för sjukvården.*

#### REFERENSER

1. WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Genève: World Health Organization; 2001.
2. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):119-29.
3. Lynch S. Case studies: iron. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:673S-8S.
4. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117:4425-33.
5. Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *J Nutr.* 2011;141:740S-6S.
6. Lozoff B, Beard J, Connor J, et al. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev.* 2006;64(5 Pt 2):S34-S43; discussion S72-S91.
7. Walker SP, Wachs TD, Grantham-McGregor S, et al. Inequality in early childhood: risk and protective factors for early child development. *Lancet.* 2011;378:1325-38.
8. Szajewska H, Ruczynski M, Chmielewska A. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1684-90.
9. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomized controlled trials. *Public Health Nutr.* 2005;8:117-32.
10. Cortese S, Angriman M, Lecendreux M, et al. Iron and attention deficit/hyperactivity disorder: What is the empirical evidence so far? A systematic review of the literature. *Expert Rev Neurother.* 2012;12:1227-40.
11. Lozoff B, Castillo M, Clark KM, et al. Iron-fortified vs low-iron infant formula: developmental outcome at 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:208-15.
12. Domellöf M, Cohen RJ, Dewey KG, et al. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J Pediatr.* 2001;138:679-87.
13. Dewey KG, Domellöf M, Cohen RJ, et al. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr.* 2002;132:3249-55.
14. Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, et al. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomized controlled trial. *BMJ.* 2011;343:d7157.
15. Hernell O, Lönnnerdal B. Iron status of infants fed low-iron formula: no effect of added bovine lactoferrin or nucleotides. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:858-64.
16. Berglund S, Westrup B, Domellöf M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics.* 2010;126:e874-e83.
17. Berglund SK, Westrup B, Hagglöf B, et al. Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years. *Pediatrics.* 2013;131:47-55.
18. Svenska barnläkarföreningen, Svensk förening för neonatologi. Nationella riktlinjer: Järntillskott till prematurfödda barn och barn med låg födelsevikt. 12 mars 2013 [citerat 10 okt 2013]. [http://www.blf.net/neonatal/images/pdf/Fe\\_LBW\\_nationella\\_riktlinjer\\_v1\\_2\\_mars\\_2013.pdf](http://www.blf.net/neonatal/images/pdf/Fe_LBW_nationella_riktlinjer_v1_2_mars_2013.pdf)
19. Thorisdottir AV, Ramel A, Palsson GI, et al. Iron status of one-year-olds and association with breast milk, cow's milk or formula in late infancy. *Eur J Nutr.* 2013;52:1661-8.
20. Gunnarsson BS, Thorsdottir I, Palsson G. Iron status in 2-year-old Icelandic children and associations with dietary intake and growth. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:901-6.