

Verwendung von Eisen in Nahrungsergänzungsmitteln und zur Anreicherung von Lebensmitteln

Stellungnahme Nr. 016/2009 des BfR vom 2. März 2009

Eisen ist ein lebensnotwendiges Spurenelement, das mit der Nahrung aufgenommen werden muss. Es ist vor allem in Fleisch enthalten, aber auch einige Obst- und Gemüsesorten sowie Hülsenfrüchte und Getreide sind gute Eisenlieferanten. Der Körper braucht Eisen für die Hämoglobinbildung und den Sauerstofftransport im Blut. Seit einigen Jahren wird in Deutschland ein Teil der Frühstückszerealien mit Eisen angereichert. Außerdem wird eine Vielzahl eisenhaltiger Nahrungsergänzungsmittel angeboten. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hatte sich bereits im Jahr 2004 gegen solche Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel ausgesprochen.

Nach wie vor ist nicht auszuschließen, dass bei einer dauerhaft hohen Versorgung mit Eisen das Risiko für die Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen, Krebs und Diabetes steigt. Aufgrund der komplexen Entstehungsmechanismen dieser Erkrankungen und der zahlreichen Faktoren, die daran beteiligt sind, lässt sich aber keine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Eisen und den genannten Erkrankungen ableiten. Folglich bestehen erhebliche Unsicherheiten über die Dosis, ab der in bestimmten Bevölkerungsgruppen mit negativen Wirkungen gerechnet werden muss, und es kann keine Höchstmenge für die Verwendung von Eisen in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln festgelegt werden.

Auf der anderen Seite sind keine positiven Wirkungen einer erhöhten Eisenaufnahme bekannt. Da große Teile der Bevölkerung gut mit Eisen versorgt sind und durch eine erhöhte Zufuhr einem gesundheitlichen Risiko ausgesetzt würden, rät das BfR auch weiterhin von der Anreicherung von Lebensmitteln mit Eisen ab. Die Einnahme von eisenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln sollte nur bei nachgewiesenem Eisenmangel und nach Rücksprache mit dem Arzt erfolgen.

1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR hatte im Jahr 2004 empfohlen, Eisen künftig nicht mehr in Nahrungsergänzungsmitteln und zum Zweck der Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs zu verwenden (Domke et al., 2004). Ausnahmegenehmigungen für den ernährungsphysiologischen Zusatz von Eisen zu Lebensmitteln wurden in Deutschland bisher lediglich für die Gruppe der Frühstückszerealien erteilt.

In ihrer Sitzung am 17. und 18.09.08 teilte die ALS-Arbeitsgruppe die Bedenken des BfR und bat, in Anbetracht der in Europa anstehenden Höchstmengenfestsetzungen für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und Lebensmitteln, die EFSA über die Datenlage zu informieren und auf eine Aktualisierung der Risikobewertung hinzuwirken.

Im Folgenden wird Stellung dazu genommen, ob die bisherige Bewertung des BfR und die daraus abgeleiteten Empfehlungen für die Verwendung von Eisen in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln nach heutigem Wissensstand aufrechterhalten werden können.

2 Ergebnis

Die zurzeit diskutierten pathophysiologischen Mechanismen und ein Teil der epidemiologischen Evidenz sprechen für einen Zusammenhang zwischen hohen Eisenzufuhren bzw. Eisenüberladungen des Organismus und der Entstehung von chronischen Erkrankungen.

Die verfügbaren Daten sind jedoch nicht geeignet, einen UL (Tolerable Upper Intake Level, höchste Menge eines Nährstoffes aus allen Quellen, die bei täglicher Zufuhr über lange Zeit mit großer Wahrscheinlichkeit nicht zu nachteiligen gesundheitlichen Wirkungen führt) für Eisen mit Blick auf das Risiko der Entstehung von chronischen Erkrankungen abzuleiten. Andererseits wird der amerikanische UL als Grundlage für die Ableitung von Höchstmengen zur Supplementierung (über Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel) für ungeeignet angesehen.

Da aus den vorliegenden epidemiologischen Daten keine Dosis-Wirkungs-Beziehung abgeleitet werden kann, wird dafür plädiert, bei der Höchstmengenfestsetzung für Eisen nach dem Vorsorgeprinzip zu verfahren und sicherzustellen, dass nur so viel Eisen über die Nahrung aufgenommen wird, wie der Tageszufuhrempfehlung für die gesunde Normalbevölkerung entspricht. Dies ist notwendig, um diesbezüglich spezielle Risikogruppen in der Bevölkerung, wie gesunde erwachsene Männer, postmenopausale Frauen, Personen in höherem Alter und Menschen mit hereditärer oder sekundärer Hämochromatose zu schützen, deren Anteil in der Bevölkerung hoch ist.

Die im Jahr 2004 veröffentlichte Empfehlung, Eisen künftig weder in Nahrungsergänzungsmitteln noch in angereicherten Lebensmitteln zu verwenden, wird daher aufrechterhalten. Eisensupplementierungen sollten nur nach diagnostiziertem Mangel und unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

3 Begründung

Über den Bedarf hinausgehende Zufuhren an Eisen bzw. Eisenüberladungen des Organismus werden aufgrund von epidemiologischen Studien sowie Tier- und Zellkulturstudien zur Aufklärung des zugrunde liegenden Mechanismus mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von chronischen Erkrankungen, wie Koronare Herzkrankheiten (KHK), Krebs und Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert (Tuomainen et al., 1998; Klipstein-Grobusch et al., 1999; Sempos et al., 2001; Sullivan, 2008; Huang, 2003; Butterworth, 2006; Jiang et al., 2004; Ikeda et al., 2006; Swaminathan et al., 2007; Toyokuni, 2009; Huang, 2008; Castellani et al., 2007; Hershko, 2007).

3.1 Diskutierter pathophysiologischer Mechanismus

Oxidative Prozesse, ausgelöst durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) oder einen Mangel an antioxidativer Kapazität, spielen eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von chronischen Erkrankungen, wie z.B. Krebs, kardiovaskuläre und neurodegenerative Erkrankungen und Diabetes.

Eisen, das als essentielles Spurenelement für eine Reihe biochemischer Prozesse im Organismus benötigt wird, kann als freies nicht proteingebundenes Element aufgrund seiner re-doxreaktiven Wirkung (Fenton-Reaktion) zur Generierung von ROS beitragen.

Normalerweise gibt es effektive Regulationsmechanismen, die den Eisenpool im Organismus – auch im Zustand von moderatem Mangel und Überschuss – auf relativ konstantem Niveau

halten. Auch liegt unter normalen Bedingungen der Großteil des Körpereisens eng gebunden vor, an funktionelle Moleküle wie Hämoglobin, an Transportmoleküle wie Transferrin oder an intrazelluläre Speicherproteine wie Ferritin. In diesem engen Bindungszustand kann Eisen keine Zellschädigung verursachen, da es nicht Teil oxidativer Reaktionen ist (Hershko, 2007).

Eine massive Eisenüberladung kann jedoch zu einer unkontrollierbaren Zunahme des Eisenpools führen und die Bindungskapazität des zellulären Ferritins übersteigen. Das führt dazu, dass Eisentransport- und Speicherproteine des Körpers gesättigt sind und überschüssiges Eisen an verschiedene andere Proteine mit niedrigem Molekulargewicht im Plasma schwach gebunden wird, wobei z. B. Nicht-Transferrin-gebundenes Eisen (non transferrin bound iron - NTBI) entsteht.

NTBI findet man im Plasma unter anderem bei pathologischen Zuständen mit Eisenüberladung, wie zum Beispiel der hereditären Hämochromatose, Thalassämie oder megaloblastischer Anämie. *In vitro* fördert es die Bildung von freien Hydroxylradikalen und die Peroxidation von Membranlipiden (Schümann et al., 2007; Hershko, 2007).

Die Tatsache, dass in Thalassämie-Patienten Myokardschädigungen und in Thalassämie- und Hämochromatose-Patienten Leberzellschädigungen immer im Zusammenhang mit einer Transferrinsättigung > 70% und hohen NTBI-Konzentrationen beobachtet wurden, stützen die bedeutende Rolle von NTBI in der Krankheitsentstehung (Le Lan et al., 2005; Jensen et al., 2005; Piga et al., 2009). Auch ist bei Patienten mit Eisenüberladung häufig eine Funktionsstörung des Pankreas (Olivieri et al., 1994; Chern et al., 2001) bzw. eine gesteigerte Insulinresistenz beobachtet worden (Cario et al., 2003; Merkel et al., 1988), die im Laufe der Zeit zur Entwicklung eines Diabetes mellitus führen kann.

3.2 Risikogruppen für eine Eisenüberladung

Eine Eisenüberladung des Organismus kann durch eine Reihe von Grunderkrankungen hervorgerufen werden. Die bekannteste ist die hereditäre Hämochromatose, die auf einen genetischen Defekt im humanen hereditären Hämochromatose-Gen (HFE-Gen) das normalerweise die Eisenaufnahme im Organismus reguliert, zurückzuführen ist, so dass der Körper das über die Nahrung zugeführte Eisen in großen Mengen absorbiert und akkumuliert. Ferner geht der HFE-Defekt mit erniedrigten Konzentrationen des Hormons Hepcidin einher, das für die Regulation der intestinalen Eisenaufnahme von Bedeutung ist.

Mit einer Prävalenz von 2-5 pro 1000 ist die hereditäre Hämochromatose die häufigste genetisch bedingte Erkrankung in der kaukasischen Bevölkerung, wobei ungefähr jede 400. Person homozygoter Anlagenträger ist (Meyer, 2001).

Erkrankungssymptome treten meist erst im Erwachsenenalter bei Männern zwischen 30 und 50 Jahren und bei Frauen nach der Menopause auf. Die Manifestation der Erkrankung scheint bei Männern mit homozygoter C282Y Mutation um ein Vielfaches höher zu sein als bei homozygoten Frauen: In einer aktuellen Untersuchung wiesen 28,4% der Männer und nur 1,2% der Frauen eine Erkrankung auf, die auf Eisenüberladung zurückzuführen war (Allen et al., 2008). In Deutschland wird eine Homozygotenhäufigkeit von 0,2-0,6% und eine Heterozygotenhäufigkeit von 8-12% geschätzt (Burke et al., 2001; Meier et al., 2005; Stuhmann et al., 2005; Wrede et al., 2004). Auch die Heterozygotenhäufigkeit ist mit einer erhöhten Eisenaufnahme assoziiert (Raddatz et al., 2003).

Die Eisenakkumulation insbesondere in der Leber führt langfristig zu einer Gewebeschädigung und geht mit einem erhöhten Risiko für Leberzirrhose und nachfolgend für die Entwick-

lung eines hepatozellulären Karzinoms einher. Als Folge einer klinisch manifesten Hämochromatose sind Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, Kardiomyopathien, Arthropathien, Infektanfälligkeit, Impotenz und Erschöpfungszustände, beobachtet worden (AWMF: Molekulargenetische Diagnostik der hereditären Hämochromatose: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/078-012.htm>).

Von der hereditären muss die sekundäre Hämochromatose abgegrenzt werden, bei der die Eisenüberladung eine Folge anderer Erkrankungen ist, wie z.B.:

- Thalassaemia major
- Sideroblastische Anämie
- Chronische hämolytische Anämie
- Erythrozytentransfusion
- Porphyria cutanea tarda¹
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Alkoholmissbrauch
- Nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (AWMF: Molekulargenetische Diagnostik der hereditären Hämochromatose: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/078-012.htm>).

Abgesehen von den oben beschriebenen Krankheiten, die mit Eisenakkumulation einhergehen, weisen gesunde erwachsene Männer, postmenopausale Frauen und Personen in höherem Alter aufgrund der in diesen Gruppen üblichen adäquaten oder hohen Nahrungseisenzufuhr (MRI, 2008) durch reichlichen Verzehr von Fleisch und Wurst, Vitamin C aber auch eisenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln bei gleichzeitig sinkendem Bedarf ein erhöhtes Risiko für hohe Ferritinspiegel auf (Blanck et al., 2005; Mendes et al., 2008).

3.3 Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien

Die Ergebnisse aus einer Vielzahl epidemiologischer Studien zeigen keine eindeutige Evidenz für einen Zusammenhang zwischen hohen Eisenzufuhren oder -speichern und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs und Diabetes. Dies könnte u.a. darauf zurückzuführen sein, dass die an der Krankheitsentstehung beteiligten oxidativen Prozesse durch eine Vielzahl anderer Einflussfaktoren moduliert werden und in Humanstudien nicht kontrollierbar sind. So kann in Anbetracht der komplexen multifaktoriellen Krankheitsentstehung von kardiovaskulären und Krebserkrankungen Eisen selbstverständlich nicht als alleiniger Risikofaktor angesehen werden (Schümann et al., 2007).

Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der vorhandenen Datenbasis ist nachvollziehbar, dass sich das Risiko für die Entstehung von chronischen Erkrankungen durch hohe Eisenzufuhr bzw. -speicher nicht quantifizieren lässt. Aus diesem Grund hat die EFSA für Eisen keinen Upper Intake Level (UL) abgeleitet (EFSA, 2004), und es ist absehbar, dass dies auch in Zukunft nicht möglich sein wird.

Den UL stattdessen auf lokalen und reversiblen gastrointestinalen Effekten zu basieren, die nach Einnahme von Eisentabletten auftreten, wie vom Institute of Medicine (IOM) in den USA praktiziert (FNB, 2002), wird mit Blick auf die Entstehung von chronischen Krankheiten für nicht zielführend angesehen (Schümann et al., 2002; Schümann et al., 2007).

¹ Porphyria cutanea tarda zählt zu den hepatischen Formen der Porphyrie und ist der häufigste Subtyp dieser Gruppe von Stoffwechselerkrankungen.

3.4 Zusammenfassung / Maßnahmen

Obwohl die Ergebnisse aus Humanstudien uneindeutig sind, sprechen die zurzeit diskutierten pathophysiologischen Mechanismen und ein Teil der epidemiologischen Evidenz für einen Zusammenhang zwischen hohen Eisenzufuhren bzw. Eisenüberladungen des Organismus und der Entstehung von kardiovaskulären oder anderen chronischen Erkrankungen. Die nicht eindeutige Evidenz ist vermutlich auf die multifaktorielle Ätiologie der Krankheiten und auf die Studienqualität zurückzuführen.

Somit lässt sich feststellen, dass keine positiven Wirkungen einer über den Bedarf hinausreichenden Supplementierung mit Eisen bekannt sind, während negative Wirkungen nicht ausgeschlossen werden können.

Da sich jedoch für das Risiko der Entstehung von chronischen Erkrankungen anhand der verfügbaren Daten keine Dosis-Wirkungs-Beziehung ableiten lässt, bestehen erhebliche Unsicherheiten über die Dosis, ab der in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen mit negativen Wirkungen durch hohe zusätzliche Eisenzufuhren gerechnet werden muss. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Anteil der diesbezüglichen Risikogruppen in der Bevölkerung, wozu gesunde erwachsene Männer, postmenopausale Frauen und Personen in höherem Alter sowie Personen, die von hereditärer oder sekundärer Hämochromatose betroffen sind, hoch ist.

Aus diesem Grund wird empfohlen, täglich nur etwa so viel Eisen über die Nahrung aufzunehmen wie der Zufuhrempfehlung entspricht. Das BfR hält daher an seiner im Jahr 2004 veröffentlichten Empfehlung fest, Eisen künftig weder in Nahrungsergänzungsmitteln noch in angereicherten Lebensmitteln zu verwenden.

4 Referenzen

Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, McLaren CE, Bahlo M, Nisselle AE, Vulpe CD, Anderson GJ, Southey MC, Giles GG, English DR, Hopper JL, Olynyk JK, Powell LW, Gertig DM (2008). Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 358: 221-30.

Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Willett WC, Stampfer MJ (2001). Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 103: 52-57.

Ascherio A, Willett WC, Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ (1994). Dietary iron intake and risk of coronary disease among men. *Circulation* 89: 969-974.

AWMF: Molekulargenetische Diagnostik der hereditären Hämochromatose: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/078-012.htm>

Blanck HM, Cogswell ME, Gillespie C, Reyes M (2005). Iron supplement use and iron status among US adults: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 82: 1024-31.

Burke W, Imperatore G, Reyes M (2001). Iron deficiency and iron overload: effects of diet and genes. *Proc Nutr Soc.* 60: 73-80.

Butterworth JR (2006). Another important function for an old friend! The role of iron in colorectal carcinogenesis. *Gut.* 55: 1384-6.

- Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E (2003). Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr.* 162: 139-46.
- Castellani RJ, Moreira PI, Liu G, Dobson J, Perry G, Smith MA, Zhu X (2007). Iron: the Redox-active center of oxidative stress in Alzheimer disease. *Neurochem Res.* 32: 1640-5.
- Chan AT, Ma J, Tranah GJ, Giovannucci EL, Rifai N, Hunter DJ, Fuchs CS (2005). Hemochromatosis gene mutations, body iron stores, dietary iron, and risk of colorectal adenoma in women. *J Natl Cancer Inst.* 97: 917-26.
- Chern JP, Lin KH, Lu MY, Lin DT, Lin KS, Chen JD, Fu CC (2001). Abnormal glucose tolerance in transfusion-dependent beta-thalassemic patients. *Diabetes Care.* 24: 850-4.
- Choi JY, Neuhouser ML, Barnett MJ, Hong CC, Kristal AR, Thornquist MD, King IB, Goodman GE, Ambrosone CB (2008). Iron intake, oxidative stress-related genes (MnSOD and MPO) and prostate cancer risk in CARET cohort. *Carcinogenesis.* 29: 964-70.
- Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, Hazel MW, Jones DL, Kushner JP, McClain DA (2004). Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology.* 145: 5305-12.
- Danesh J, Appleby P (1999). Coronary heart disease and iron status. Meta-Analyses of prospective studies. *Circulation* 99: 852-854.
- Domke A, Großklaus R, Niemann B, Przyrembel H, Richter K, Schmidt E, Weißenborn A, Wörner B, Ziegenhagen R (Hrsg.) (2004). Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln. *BfR-Wissenschaft* 04/2004.
- EFSA (2004). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies [NDA] related to the Tolerable Upper Intake Level of Iron. Question number: EFSA-Q-2003-018. Adopted date: 19 October 2004.
http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/catindex_en.html
- Facchini FS, Saylor KL (2002). Effect of iron depletion on cardiovascular risk factors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 967: 342-351.
- FNB (2002). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press, Washington DC, p. 290-393. <http://books.nap.edu/books/0309072794/html/290.html>.
- Forouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, Luben R, Bingham S, Khaw KT, Wareham NJ (2007). Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia.* 50: 949-56.
- Hershko C (2007). Mechanism of iron toxicity. *Food Nutr Bull.* 28: S500-9.
- Hong CC, Ambrosone CB, Ahn J, Choi JY, McCullough ML, Stevens VL, Rodriguez C, Thun MJ, Calle EE (2007). Genetic variability in iron-related oxidative stress pathways (Nrf2,

NQ01, NOS3, and HO-1), iron intake, and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16: 1784-94.

Huang X (2003). Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal. *Mutat Res.* 533: 153-71.

Huang X (2008). Does iron have a role in breast cancer? *Lancet Oncol.* 9: 803-7.

Ikeda Y, Suehiro T, Yamanaka S, Kumon Y, Takata H, Inada S, Ogami N, Osaki F, Inoue M, Aii K, Hashimoto K (2006). Association between serum ferritin and circulating oxidized low-density lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 53: 665-70.

Jehn ML, Guallar E, Clark JM, Couper D, Duncan BB, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Harris ZL, Pankow JS (2007). A prospective study of plasma ferritin level and incident diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol.* 165: 1047-54.

Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Eiskjaer H, Baandrup U, Nielsen JL (2003). Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood.* 101: 4632-9.

Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB (2004). Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA.* 291: 711-7.

Kabat GC, Miller AB, Jain M, Rohan TE (2008). Dietary iron and haem iron intake and risk of endometrial cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer.* 98: 194-8.

Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F, for the Bruneck Study Group (1997). Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck Study. *Circulation* 96: 3300-3307.

Klipstein-Grobusch K, Koster JF, Grobbee DE, Lindemans J, Boeing H, Hofman A, Witteman JCM (1999a). Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 1231-1236.

Klipstein-Grobusch K, Grobbee DE, den Breeijen JH, Boeing H, Hofman A, Witteman JC (1999b). Dietary iron and risk of myocardial infarction in the Rotterdam Study. *Am. J. Epidemiol.* 149: 421-428.

Le Lan C, Loréal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Lainé F, Pouchard M, Deugnier Y, Le Treut A, Breuer W, Cabantchik ZI, Brissot P (2005). Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood.* 105: 4527-31.

Luan de C, Li H, Li SJ, Zhao Z, Li X, Liu ZM (2008). Body iron stores and dietary iron intake in relation to diabetes in adults in North China. *Diabetes Care.* 31: 285-6.

Mainous AG 3rd, Diaz VA (2009). Relation of serum ferritin level to cardiovascular fitness among young men. *Am J Cardiol.* 103: 115-8.

Meier P, Schuff-Werner P, Steiner M (2005). Hemochromatosis gene HFE Cys282Tyr mutation analysis in a cohort of Northeast German hospitalized patients supports assumption of a North to South allele frequency gradient throughout Germany. *Clin Lab.* 51: 539-43.

- Mendes JF, Arruda SF, Siqueira EM, Ito MK, Silva EF (2008). Iron status and oxidative stress biomarkers in adults: A preliminary study. *Nutrition*. 2. [Epub ahead of print]
- Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, Tamborlane WV (1988). Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med*. 318: 809-14.
- Meyer R (2001). Hämochromatose - Ist ein Screening mittels Gentest sinnvoll? (2001). *Deut. Ärzteblatt* 98: C536-C537.
- Meyers DG, Jensen KC, Menitove JE (2002). A historical cohort study of the effect of lowering body iron through blood donation on incident cardiac events. *Transfusion* 42: 1135-1139.
- Meyers DG, Strickland D, Maloley PA, Seburg JK, Wilson JE, McManus BF (1997). Possible association of a reduction in cardiovascular events with blood donation. *Heart* 78: 188-193.
- Milman N, Kirchhoff M (1999). Relationship between serum ferritin and risk factors for ischaemic heart disease in 2235 Danes aged 30-60 years. *J. Intern. Med*. 245: 423-433.
- MRI (2008). Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht Teil 2.
- Nelson RL (2001). Iron and colorectal cancer risk: human studies. *Nutr. Rev.* 59: 140-148.
- Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR (1994). Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 331: 574-8.
- Piga A, Longo F, Duca L, Roggero S, Vinciguerra T, Calabrese R, Hershko C, Cappellini MD (2009). High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major. *Am J Hematol*. 84: 29-33.
- Raddatz D, Legler T, Lynen R, Addicks N, Ramadori G (2003). HFE genotype and parameters of iron metabolism in German first-time blood donors - evidence for an increased transferrin saturation in C282Y heterozygotes. *Z Gastroenterol*. 41: 1069-76.
- Ramakrishnan U, Kuklina E, Stein AD (2002). Iron stores and cardiovascular disease risk factors in women of reproductive age in the United States. *Am J Clin Nutr*. 76: 1256-1260.
- Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Seppänen R, Aromaa A (1995) Body iron stores, dietary iron intake and coronary heart disease mortality. *J Intern Med*. 238: 223-230.
- Salonen JT, Nyssönen K, Korpela H, Toumilehto J, Seppänen R, Salonen R (1992). High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 86: 803-811.
- Schümann K, Ettle T, Szegner B, Eisenhans B, Solomons NW (2007). On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revisited. *J Trace Elem Med Biol*. 21: 147-68.
- Schümann K, Borch-Johnsen B, Hentze MW, Marx JJM (2002). Tolerable upper intakes for iron set by the US Food and Nutrition Board. *Am J Clin Nutr*. 76: 499-500.

Sempos CT, Looker AC (2001). Iron status and the risk of coronary heart disease: an example of the use of nutritional epidemiology in chronic disease research. *J Nutr Biochem.* 12: 170-182.

Sempos CT, Looker AC, Gillum RF (1996) Iron and heart disease: the epidemiologic data. *Nutr Rev.* 54: 73-84.

Sempos CT, Looker AC, Gillum RF, Makuc DM (1994). Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 330: 1119-1124.

Stuhrmann M, Strassburg C, Schmidtke J (2005). Genotype-based screening for hereditary haemochromatosis. I: Technical performance, costs and clinical relevance of a German pilot study. *Eur J Hum Genet.* 13: 69-78.

Sullivan JL (2008). Iron in arterial plaque: A modifiable risk factor for atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 19. [Epub ahead of print]

Sun Q, Ma J, Rifai N, Franco OH, Rexrode KM, Hu FB (2008). Excessive body iron stores are not associated with risk of coronary heart disease in women. *J Nutr.* 138: 2436-41.

Swaminathan S, Fonseca VA, Alam MG, Shah SV (2007). The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes Care.* 30: 1926-33.

Toyokuni S (2009). Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrotoxic disease. *Cancer Sci.* 100: 9-16.

Toumainen T-P, Kontula K, Nyysönen K, Lakka TA, Helio T, Salonen JT (1999) Increased risk of acute myocardial infarction in carriers of the hemochromatosis gene Cys282Tyr mutation. A prospective cohort study in men in eastern Finland. *Circulation* 100: 1274-1279.

Toumainen T-P, Punnonen K, Nyysönen K, Salonen JT (1998). Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation.* 97: 1461-1466.

Toumainen T-P, Salonen R, Nyysönen K, Salonen JT (1997). Cohort study of relation between donating blood and risk of myocardial infarction in 2682 men in eastern Finland. *Br. Med. J.* 314: 793 ff.

Tzonou A, Lagiou P, Trichopoulou A, Tsoutsos V, Trichopoulos D (1998). Dietary iron and coronary heart disease risk: a study from Greece. *Am. J. Epidemiol.* 147: 161-166.

van der A DL, Marx JJ, Grobbee DE, Kamphuis MH, Georgiou NA, van Kats-Renaud JH, Breuer W, Cabantchik ZI, Roest M, Voorbij HA, van der Schouw YT (2006). Non-transferrin-bound iron and risk of coronary heart disease in postmenopausal women. *Circulation.* 113: 1942-9.

Vari IS, Balkau B, Kettaneh A, André P, Tichet J, Fumeron F, Caces E, Marre M, Grandchamp B, Ducimetière P; DESIR Study Group (2007). Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care.* 30: 1795-801.

Wrede CE, Hutzler S, Bollheimer LC, Buettner R, Hellerbrand C, Schöelmerich J, Palitzsch KD (2004). Correlation between iron status and genetic hemochromatosis (codon C282Y) in a large German population. *Isr Med Assoc J.* 6: 30-3.

Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, Shamayeva G, Baron JA, Dalman RL, Malenka DJ, Ozaki CK, Lavori PW (2008). Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 100: 996-1002.

Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, Shamayeva G, Baron JA, Dalman RL, Malenka DJ, Ozaki CK, Lavori PW (2007). Reduction of iron stores and cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 297: 603-10.