ETH zürich

ETH Library

Correcting iron deficiency with a low iron micronutrient powder: a promising approach for malarial areas and beyond / by Barbara Beatrice Troesch

Doctoral Thesis

Author(s):
Troesch, Barbara

Publication date:
2011

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-006395953

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Diss ETH N° 19427

Correcting iron deficiency with a low iron micronutrient powder-

A promising approach for malarial areas and beyond

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

For the degree of

Doctor of Sciences

Presented by

Barbara Beatrice Troesch

Dipl. Lebensmittelingenieurin, ETH Zurich
MSc Public Health Nutrition, London School of Hygiene & Tropical Medicine

Born 10.06.1975

Citizen of Zurich, ZH, Switzerland

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr med. **Michael B. Zimmermann**, examiner

Prof. Dr **Richard F. Hurrell**, co-examiner

Prof. Dr **Dorine W. Swinkles**, co-examiner

2011

Summary

Background Iron deficiency is one of the most common nutritional problems and infants and young children are especially vulnerable due to their elevated requirements. Consequently, the World Health Organization recommended iron supplementation for children aged 6 months to 5 years. Due to recent evidence that untargeted iron supplementation may increase morbidity and mortality in malarial areas, these recommendations no longer apply for regions where malaria is common. It was proposed that non-transferrin bound iron (NTBI) might adversely affect the course of malaria, even though the exact mechanism is not known. It is also conceivable that unabsorbed iron might encourage the growth of pathogens, more likely to become invasive due to the weakened intestinal lining and immune defence as a consequence of concurrent malaria.

In the absence of adequate health services to provide individual diagnosis and treatment for iron deficiency as well as malaria, iron provision via fortified foods is recommended. However, these often do not reach infants and children in poor rural areas. A potential alternative are micronutrient powders (MNP) added to locally produced complementary foods. However, as they provide the daily iron dose in a single serving, there are concerns on their safety. Consequently, the amount of iron should be kept to a minimum while its absorption is maximised. This can be achieved by adding enhancers of iron absorption such as ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) or ascorbic acid. These compounds counteract the inhibiting effect on iron bioavailability by certain dietary compounds such as phytic acid.

Objectives The overall aims of the project were 1) to optimise a MNP for complementary food fortification with a low dose of highly bioavailable iron using stable iron isotope techniques; 2) to test its efficacy to improve low iron status in African school children in a randomised, double-blind, controlled feeding trial; 3) to compare the absorption profile of NaFeEDTA, the iron compound tested in the above studies, to ferrous sulphate using the novel method of iron stable isotope appearance curves (SIAC), as well as the response of serum hepcidin and NTBI to these two compounds.

Experiments In iron absorption studies using a crossover design, women (n = 101) consumed maize porridge fortified with 3 mg stable isotope labelled $FeSO_4$ or NaFeEDTA with different combinations of enhancers added to the meals at the time of consumption. Incorporation of iron isotopes into erythrocytes after 14 days was measured. The combined addition of phytase, ascorbic acid and NaFeEDTA resulted in absorption of 7.4% compared with 1.5% from $FeSO_4$ without enhancers in the same meal ($p < 0.001$). The addition of ascorbic acid did not significantly increase iron absorption from NaFeEDTA.

Based on these results, a double-blind controlled trial was conducted in South African school children with low iron status (n= 200). They were randomised to receive either the MNP or the unfortified carrier added just before consumption to high-phytate maize porridge 5 days per week for 23 weeks. Primary outcomes were iron and zinc status, the secondary outcome was somatic growth. The results of the absorption study were confirmed as iron absorption from the MNP was estimated to be 7-8%. Compared to the control, the MNP increased serum ferritin (SF) ($p < 0.05$), body iron stores ($p < 0.01$) and weight-for-age Z scores ($p < 0.05$) and decreased transferrin receptor (TfR) ($p < 0.05$) over six months. The prevalence of iron deficiency fell by 30.6% ($p < 0.01$) and the prevalence of zinc deficiency by 11.8% ($p < 0.05$).

In the third study, women (n= 98) were divided into a group with low iron status with or without anaemia (plasma ferritin (PF)< 25 µg/L) and an iron sufficient group (PF> 40 µg/L, haemoglobin (Hb) ≥ 120 g/L). They all received stable isotope labelled test meals containing ferrous sulphate, ferrous fumarate, or ferric pyrophosphate. Fourteen days later, plasma hepcidin (PH) and iron bioavailability were measured. PH and PF were strongly correlated ($r = 0.79$, $p < 0.001$). PH significantly, but modestly, predicted iron bioavailability from ferrous sulphate and ferrous fumarate ($r = -0.51$ and -0.46, respectively; $p < 0.0001$) but not from ferric pyrophosphate ($r = -0.30$, $p = 0.056$).

In a preliminary study, four iron-sufficient men were given 3.8 and 60 mg oral doses of labelled ferrous sulphate. SIAC was determined and the PH response was measured over 6 h. The 3.8 mg dose increased mean circulating absorbed iron to a peak of 0.42 µmol/L at 60 min, but did not increase PH. The 60 mg dose increased mean

circulating absorbed iron to a peak of 5.9 µmol/L at 120 min and produced a ~30% increase in mean PH at 6 h ($p < 0.01$).

In a next step, healthy women (n= 16) were given 6 mg oral iron doses of labelled $FeSO_4$ plus ascorbic acid and NaFeEDTA, using a cross-over design. SIAC, serum iron, NTBI and hepcidin response were measured for 8 hours. Iron from $FeSO_4$ plus ascorbic acid was more rapidly absorbed, resulting in a 35% higher relative area under the curve (AUC) during the first 2 hours than for NaFeEDTA ($p < 0.001$). Median (95% CI) fractional iron absorption from the $FeSO_4$ and the NaFeEDTA fortified meal was 15.2% (11.0-19.5) and 6.0% (5.0-9.2), respectively ($p < 0.001$). In response to the $FeSO_4$ fortified test meal, there was a ~60% increase in median serum hepcidin ($p < 0.05$) and no significant change in NTBI. There was no significant change in serum hepcidin or NTBI after the NaFeEDTA fortified meal.

Conclusions Optimisation of the MNP increased iron absorption from a highly inhibitory meal ~5 times. This is the first time that this phytase, active at gut pH, was used to increase iron absorption in humans. The positive result was confirmed in the efficacy study, where iron and zinc deficiency decreased after 6 months of intervention with the MNP. Therefore, this approach may allow for a substantial reduction in the iron dose from existing MNP, while still delivering adequate amounts of iron and zinc. At the same time, the amount of unabsorbed iron is greatly reduced.

It was shown for the first time that SIAC can distinguish and compare iron absorption profiles from different iron compounds in fortified foods. Moreover, we found that even with a well absorbed ferrous iron compound with ascorbic acid, iron fortification in this population did not increase NTBI. Even though this needs to be confirmed by a study looking into safety issues in Kenyan infants, these are promising results. Ideally, primary health care allowed for individual screening for iron deficiency and malaria and provided adequate prevention and treatment. Until that is possible, the low iron and zinc MNP may provide an efficient solution to improve iron and zinc status in malarial areas in the developing world.

Zusammenfassung

Hintergrund Eisenmangel ist eines der häufigsten Ernährungsprobleme und Säuglinge und kleine Kinder leiden oft darunter, da ihr Eisenbedarf erhöht ist. Daher empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation, allen Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren in Gegenden mit endemischem Eisenmangel Eisentabletten zu geben. Da neuste Erkenntnisse jedoch darauf hindeuten, dass dies Morbidität und Mortalität in Malariagebieten erhöhen kann, gilt die Empfehlung in solchen Gebieten nicht mehr. Es wird vermutet, dass Eisen, welches nicht an Transferrin gebunden im Blut vorkommt (NTBI), den Verlauf von Malaria über einen bis jetzt unbekannten Mechanismus negative beeinflusst. Es ist auch denkbar, dass nicht-absorbiertes Eisen das Wachstum von pathogenen Darmbakterien fördert und diese eher invasiv reagieren, wenn die Darmwand und das Immunsystem bereits durch eine parallele Malariaerkrankung geschwächt sind.

Wenn kein Gesundheitssystem vorhanden ist, welches individuelle Diagnose und Behandlung von Eisenmangel und Malaria ermöglicht, wird in solchen Gebieten empfohlen, Eisen in der Form angereicherter Lebensmittel zu verabreichen. Allerdings ist es schwierig, Säuglinge und Kleinkinder in armen, ländlichen Gegenden mit solchen Nahrungsmitteln zu erreichen. Mikronährstoffpulver, welche zu lokal produzierter Beikost zugegeben werden können, stellen eine potentielle Alternative dar. Da diese aber die tägliche Dosis an Eisen in einer einzigen Portion enthalten, gibt es gewisse Bedenken bezüglich ihrer Sicherheit in Malariagebieten. Daher ist es nötig, den Eisengehalt minimal zu halten sowie die Absorption zu maximieren. Dazu können Absorptionsverstärker wie Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) oder Ascorbinsäure verwendet werden. Diese Stoffe wirken der absorptionsinhibierenden Wirkung von Komplexbildnern wie Phytinsäure aus der Nahrung entgegen.

Ziel Die Hauptziele des Projekts waren 1) die Absorption des Mikronährstoffpulvers für die Anreicherung von Beikost mit einem niedrigen Eisengehalt mit Hilfe der stabilen Isotopen-Technik zu optimieren; 2) seine Effizienz darin, den niedrigen Eisenstatus von Schulkindern in Südafrika zu erhöhen, mit Hilfe einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie zu testen; 3) das Absorptionsprofil von NaFeEDTA, der Eisenverbindung, welche in den vorherigen Studien eingesetzt wurde, mit Eisensulfat

und die resultierenden Hepcidinwerte und NTBI als Folge der beiden Eisenverbindungen zu vergleichen.

Experimente In Eisenabsorptionsstudien mit einem Cross-Over Design nahmen Frauen (n= 101) einen Maisbrei angereichert mit 3 mg Eisensulfat oder NaFeEDTA, markiert mit stabilen Isotopen, mit unterschiedlichen Kombinationen aus Eisenabsorptionsverstärkern zu sich. Die Inkorporierung der Isotopen in die Erythrozyten wurde 14 Tage später gemessen. Die Zugabe von Phytase führte zu einer signifikanten Erhöhung der Eisenaufnahme von beiden Eisenformen mit oder ohne Ascorbinsäure. Wurden Phytase sowie Ascorbinsäure zum NaFeEDTA zugegeben erhöhte sich die Aufnahme auf 7.4%, werglichen 1.5% bei Eisensulfat ohne Zusätzen in der gleichen Mahlzeit ($p< 0.001$). Die Zugaben von Ascorbinsäure alleine hat die Eisenaufnahme nicht signifikant erhöht.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde eine kontrollierte, doppelblinde Studie in Südafrikanischen Schulkindern (n= 200) durchgeführt. Diese wurden in zwei Gruppen randomisiert, wovon eine das Mikronährstoffpulver und die andere die nicht angereicherte Trägersubstanz mit einem Maisbrei 5 Tage die Woche während 23 Wochen erhielten. Primäre Zielparameter waren Eisen- und Zinkstatus und sekundäre körperliche Entwicklung. Die Ergebnisse der Absorptionsstudie wurden bestätigt, da die geschätzte Eisenaufnahme von Mikronährstoffpulver 7-8% entsprach. Im Vergleich zur Kontrolle erhöhte das Mikronährstoffpulver das Serumferritin (SF) ($p< 0.05$), die Eisenspeicher ($p< 0.01$) und das Gewichts im Vergleich mit Gleichaltrigen ($p< 0.05$) und senkte die Menge an Transferrinrezeptor ($p< 0.05$) während der sechsmonatigen Studie. Die Prävalenz an Eisenmangel wurde um 30.6% ($p< 0.01$) und die von Zinkmangel um 11.8% ($p< 0.05$) gesenkt.

In der darauffolgenden Studie wurden Frauen (n= 98) in einen Gruppe mit niedrigem Eisenstatus mit oder ohne Anämie (SF< 25 µg/L) und eine mit ausreichendem Eisenstatus (SF > 40 µg/L, Hämoglobin (Hb) ≥120 g/L) eingeteilt. Alle erhielten Testmahlzeiten mit Eisensulfat, Eisenfumarat oder Eisenpyrophosphat, welche mit stabilen Isotopen markiert wurden. 14 Tage später wurden Hepcidin im Plasma sowie die Eisenverfügbarkeit gemessen. Hepcidin und Ferritin im Plasma korrelierten stark ($r= 0.79$, $p< 0.001$). Die Bioverfügbarkeit von Eisensulfat und Eisenfumarat ($r= -0.51$ und

–0.46); p< 0.0001), aber nicht von Eisenpyrophosphat (r= –0.30, p= 0.056), wurde signifikant, wenn auch nur mässig stark von Hepcidin vorhergesagt.

In einer vorbereitenden Studie erhielten vier Männer mit ausreichendem Eisenstatus eine orale Dosis von 3.8 und 60 mg Eisen als mit stabilen Isotopen markiertes Eisensulfat. Die Kurve des Erscheinens der stabilen Isotope (SIAC) im Blut wurde bestimmt und der Hepcidingehalt im Serum während 6 Stunden bestimmt. Die Dosis von 3.8 mg erhöhte das durchschnittlich zirkulierende, absorbierte Eisen auf einen Höchstwert von .42 μmol/L nach 60 Minuten. Die 60 mg Dosis erhöhte es auf einen Höchstwert von 5.9 μmol/L nach 2 Stunden und erzeugte eine Zunahme des durchschnittlichen Hepcidingehalts von ~30% nach 6 Stunden (p< 0.01).

In einem nächsten Schritt erhielten gesunde Frauen (n= 16) 6 mg markiertes $FeSO_4$ mit Ascorbinsäure und NaFeEDTA im Cross-Over Design. SIAC, Serumeisen, NTBI und Hepcidin wurden während 8 Stunden gemessen. Eisen von $FeSO_4$ mit Ascorbinsäure wurde schneller absorbiert, was während der ersten 2 Stunden zu einer 35% höheren relativen Fläche unter der Kurve (AUC) als für NaFeEDTA führte (p< 0.001). Der Median (95% CI) der partiellen Eisenabsorption von der mit $FeSO_4$ mit Ascorbinsäure und NaFeEDTA fortifizierten Mahlzeit war 15.2% (11.0-19.5) beziehungsweise 6.0% (5.0-9.2) (p< 0.001). Als Folge der mit $FeSO_4$ angereicherten Testmahlzeit erhöhte sich der Median des Hepcidingehalts im Serum um ~60% (p< 0.05), der Gehalt an NTBI änderte sich nicht. Die mit NaFeEDTA angereicherte Mahlzeit führte weder zu einer Veränderung des Gehalts an Hepcidin noch an NTBI.

Schlussfolgerungen Die Optimierung des Mikronährstoffpulvers erhöhte die Eisenabsorption von einer stark inhibierenden Mahlzeit ~5-fach. Entsprechende kann dieser Ansatz eine substanzielle Verringerung des Eisengehalts von existierenden Mikronährstoffpulvern ermöglichen und dennoch genügend Eisen und Zink liefern. Gleichzeitig verringert sich die Menge an nicht absorbiertem Eisen.

SIAC sind nützlich um zwischen den Profilen von zwei Eisenverbindungen in fortifizierten Lebensmitteln zu unterscheiden und diese zu vergleichen. Sie zeigten, dass Eisenfortifizierung, sogar mit gut absorbierte Eisen(II)-Verbindungen mit Ascorbinsäure, in der untersuchten Bevölkerungsgruppe nicht zu einer Erhöhung des

NTBI führt. Auch wenn noch weitere Studien über die Sicherheit von solchen Mikronährstoffpulvern in Malariagebieten nötig sind, deuten diese Ergebnisse bereits darauf hin, dass sie in solchen Gegenden verwendbar sind. Idealerweise würde das Gesundheitssytem es erlauben, individuell auf Eisenmangel und Malaria zu testen und geeignete Prävention und Behandlung bereitzustellen. Bis das Realität wird, könnte das Mikronährstoffpulver eine effektive Lösung zur Verbesserung des Eisen- und Zinkstatus in Malariagebieten in Entwicklungsländern darstellen, welche höchstwahrscheinlich genauso sicher ist wie herkömmliche angereicherte Lebensmittel.