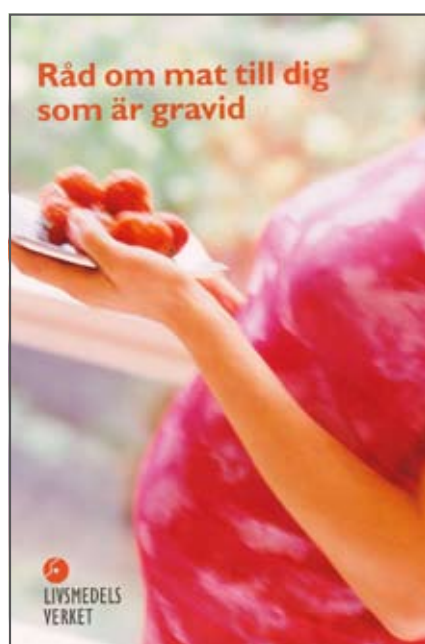


Näringsämnen vid graviditet och amning

*Vetenskapligt underlag inför revideringen av Livsmedelsverkets
kostråd för gravida och ammande*



**LIVSMEDELS
VERKET**

NATIONAL FOOD
ADMINISTRATION, Sweden

Produktion:

Livsmedelsverket, Box 622
SE-751 26 Uppsala, Sweden

Foto: Bo Nyberg

Teknisk redaktör:

Merethe Andersen

Uppsala 2008-12-12

Livsmedelsverkets rapportserie är avsedd för publicering av projektrapporter, metodprovningar, utredningar m m. I serien ingår även reserapporter och konferensmaterial. För innehållet svarar författarna själva.

Rapporter som trycks utges i varierande upplagor och tilltrycks i mån av efterfrågan. De kan rekvireras från Livsmedelsverkets kundtjänst tel 018-17 55 06, fax 018-17 55 11 eller via webbplatsen www.livsmedelsverket.se

Innehåll

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Vitamin D vid graviditet och amning | 3 |
| Vad orsakar det ökade behovet under graviditet respektive amning? | 3 |
| Vilka risker finns för fostret/barnet/mamman om behovet inte tillgodoses? | 4 |
| Är det rimligt att täcka behovet med enbart livsmedel? | 4 |
| Finns det anledning att på grundval av nya kunskap ha en annan rekommendation än i NNR 2004? | 6 |
| Vid vilka nivåer blir intaget skadligt för högt? | 6 |
| Vilka risker finns med för högt intag av vitamin D? | 7 |
| Referenser | 8 |
| Vitamin D i Sverige - intag och status | 12 |
| Rekommenderat intag av vitamin D | 12 |
| D-vitamin i livsmedel | 12 |
| Intaget av vitamin D i Sverige | 13 |
| Vitamin D-status i Sverige | 13 |
| Optimal vitamin D-status | 13 |
| Referenser | 17 |
| Essentiella fettsyror vid graviditet och amning | 19 |
| Rekommendationer i NNR 2004/SNR 2005 | 19 |
| Graviditetstid och -utfall | 19 |
| Kognitiv utveckling hos barnet | 21 |
| Moderns hälsotillstånd | 24 |
| Omvandling av linolsyra och α -linolensyra i kroppen | 25 |
| Rekommendationer för specifika essentiella fettsyror | 26 |
| Amning | 27 |
| Allmänna slutsatser och rekommendationer | 28 |
| Referenser | 31 |
| Iodine during pregnancy and breastfeeding | 34 |
| What causes the increased iodine requirement during pregnancy and breastfeeding? | 34 |
| What are the risks for the foetus/child/mother if the iodine intake is insufficient? | 34 |
| It is possible to provide sufficient iodine intake with food only? | 35 |
| Does new knowledge give cause for another recommendation than in NNR 2004? | 36 |
| At what levels will the iodine intake be dangerously high? | 37 |
| What are the risks of an excessive iodine intake? | 38 |
| Referenser | 39 |
| Iron in pregnancy | 43 |
| Background | 43 |
| Iron in pregnancy | 46 |
| Iron supplementation | 49 |
| Conclusions | 51 |
| References | 53 |

Vitamin D vid graviditet och amning

Ingibjorg Gunnarsdottir, ass. professor, Islands universitet, Island, 2007

Vad orsakar det ökade behovet under graviditet respektive amning?

Vitamin D plays a vital role when it comes to the regulation of calcium absorption and metabolism relating to bone health. This role is particularly important during pregnancy and lactation, due to rapid bone development of the foetus and later the infant (1).

During pregnancy and lactation there is an elevated requirement for vitamin D₍₃₎ due to a need for enhanced maternal absorption of calcium in order to sufficiently supply the fetal and neonatal skeletal (2, 3, 4).

Maternal vitamin D sufficiency during pregnancy is therefore essential to guarantee appropriate maternal response to the calcium demands of the foetus and the infants handling of calcium. Highest amounts of calcium are being transferred to the foetus in the third trimester, or up to 250 mg/d (5).

During pregnancy there are considerable changes in maternal vitamin D and calcium metabolism, to provide the calcium that is needed for fetal bone mineral accretion. The active metabolite of vitamin D, 1,25(OH)₂D, increases the efficiency of intestinal calcium absorption, decreases renal calcium excretion, and, in conjunction with parathyroid hormone (PTH), mobilizes calcium from bone. That is how the fetal calcium demands are met (5). However, vitamin D is not only needed in relations to calcium demands of the foetus, but also for fetal growth, nervous system development, lung maturation and fetal immune system function (6).

Maternal vitamin D sufficiency is also related to good maternal bone health during pregnancy and minimizes bone density losses (5).

Vilka risker finns för fostret/barnet/mamman om behovet inte tillgodoses?

Even in industrialized countries, vitamin status of pregnant women should be of great concern (7). Vitamin D is crucial for the regulation of calcium homeostasis, bone formation and resorption and an insufficiency during infancy can result in defective mineralization with the development of rickets in children (1, 5, 8, 9). Vitamin D deficiency and/or nutritional rickets in early infancy are expected to be most prevalent in infants with limited sunlight exposure and dietary vitamin D intake, and/or mothers with poor vitamin D status (10). Nutritional rickets can develop very early in infancy, although that is rare (5, 10). Maternal vitamin D deficiency might also contribute to low birth weight of baby (1), less fetal growth (5, 11), impaired fetal bone ossification (12) and less maternal weight gain (5). Vitamin D deficient mothers can develop secondary hyperparathyroidism, which leads to transitory hypoparathyroidism and hypocalcemia among the neonates (13, 14).

Postnatal vitamin D status can affect growth and mineral homeostasis, and may also affect subsequent bone mass. (15).

Infants with vitamin D deficiency can present symptoms such as seizures, respiratory symptoms, skeletal deformities (can be subtle), inadequate weight gain and metaphyseal irregularities and osteopenia – diagnosed through a radiological evaluation (10).

Bone measurements have showed a loss of bone density during pregnancy of 2-4 %, a loss that vitamin D deficiency can worsen (16, 17, 18, 19, 20, 21). Vitamin D deficient mothers can also develop secondary hyperparathyroidism, and long-term vitamin D deficiency can lead to increased PTH concentrations and decreased serum 1,25(OH)₂D concentrations, resulting in osteomalacia (5, 8).

Vitamin D deficiency has been linked to a diverse group of disorders, characterized by immunologically mediated inflammation, such as type 1 diabetes mellitus (22, 23), multiple sclerosis (24), rheumatoid arthritis (25) and potentially the development of asthma and allergies (Devereux et al. 2007). There are also evidence that vitamin D has protective effects on several bone diseases, muscle weakness and numerous types of internal cancers (1)

Är det rimligt att täcka behovet med enbart livsmedel?

Vitamin D can be obtained from fortified/enriched food like margarine and milk, oily fish and supplements, but for most people solar ultraviolet-B (UVB) irradiation is a primary source of vitamin D (1). Vitamin D is a precursor of a

steroidal hormone and can be synthesized in the skin (26). Several lifestyle and environmental factors like latitude, seasons, lifestyle, clothing and skin pigmentation can have considerable affect on synthesization (1) and we are rapidly becoming more dependent on dietary supplementations to ensure adequate vitamin D concentrations (27).

During the third trimester the majority of placental vitamin D transfer to the foetus occurs, and the vitamin D status of the neonate is closely linked to the maternal vitamin D status (10). Maternal and infant serum 25(OH)D concentrations are correlated during the first 8 weeks after birth (28), but vitamin D does not occur naturally as a nutrient to a significant degree in any infant food, including human milk (29, 30, 31). Human milk does therefore not provide sufficient vitamin D for infants in the first months of life and (exclusively breastfed) infants can no longer meet their vitamin D needs from fetal stores after several weeks, especially if maternal vitamin D deficiency is present (30, 31). Breastfed infants rely mainly on cutaneous synthesis to maintain a normal vitamin D status, but limited sunlight exposure can result in inadequate production of vitamin D (10).

There has been resurgence in vitamin D deficiency, both in developing and developed countries (32, 33). To prevent vitamin D deficiency, prenatal supplements should be promoted and continued throughout lactation and preferably longer, especially for those who receive limited sunlight exposure (10, 34). Exclusively breastfed infants should also be supplemented in the immediate postnatal period (10).

Greer and Marshall (35) showed that even though exclusively breastfed white infant nursed during the winter months in a northern climate maintained a minimally normal vitamin D status for a period of 6 months, the circulating 25(OH)D concentrations among the infants declined as the study progressed, despite a maternal vitamin D intake of $> 17,5 \mu\text{g}$ (700 IU/d).

It should be noted that dietary sources of vitamin D ought to be analyzed in each country or region individually to identify primary sources of the vitamin. Average daily intake and vitamin D status among women of childbearing age should also be assessed, and based on that appropriate recommendations could be made and supplementations suggested if needed.

Finns det anledning att på grundval av nya kunskap ha en annan rekommendation än i NNR 2004?

Limited sun exposure and sun screen use are among the reasons why we are becoming more dependant on dietary supplementations to ensure adequate vitamin D concentrations. (27).

Current guidelines/recommendations concerning vitamin D have mainly been based on needs to maintain bone health, but in recent years much has been learned about other benefits, especially for soft-tissue health (1). With limited sun exposure current guidelines may be inadequate to maintain optimal circulating 25(OH)D concentrations and for the maintenance of health (1, 36), especially for pregnant (1, 37) and lactating women (27, 38). Evidence suggest that with limited sun exposure, 25 µg/d (1.000 IU/d) might be needed to reach serum 25 (OH)D levels that are optimal for health (1).

Hollis and Wagner (27) showed that lactating mothers receiving 100 µg (4.000 IU/d) for three months achieve progress towards improving both maternal and neonatal vitamin D status, maternal 25(OH)D concentrations were elevated to and remained in a normal healthy range and no adverse side effects were observed.

In NNR 2004 a vitamin D intake of 10 µg/d (400 IU/d) is recommended during pregnancy and lactation. Although some studies and researchers suggest that this recommendation should be higher more studies are needed to support that view before the public recommendations are changed. It can be difficult to provide guidelines for vitamin D supplementations during pregnancy and lactation and numerous environmental and lifestyle factors have to be taken into account. However, supplementation of 10-25 µg/d (400-1.000 IU/d) during the last trimester is though likely safe and may be of benefit to those at risk for vitamin D deficiency (15), especially when the relatively low average intake of vitamin D in the Nordic countries and the lack of sun, are taken into considerations.

Vid vilka nivåer blir intaget skadligt för högt?

Large amounts of vitamin D are toxic, but scientific evidence suggests that the present upper limit of 50 µg/d (2.000 IU/d) for adults may be too cautiously set (39). Healthy adults can tolerate intakes of 250 µg/d (10.000 IU/d) for months and even years without any adverse effects and circulating 25(OH)D within normal range (39, 40, 41, 42). Single yearly mega doses of up to several grams are also tolerated with no adverse effects. Based on a recent risk assessment review, a new upper limit of 250 µg/d (10.000 IU/d) has been suggested (39). Children are more sensitive though and may develop adverse reaction from lower doses than adults (8, 39).

For pregnant and lactating women, there is no (not enough) information available on safe upper limits for vitamin D intake, and should they therefore be advised to abstain doses of $>50 \mu\text{g/d}$ (2000 IU).

Vilka risker finns med för högt intag av vitamin D?

Though the general population can tolerate rather large amounts of vitamin D, extraordinary high intakes can lead to toxic effects, even acute onset of toxicity symptoms. High intakes can cause hypercalcaemia, and resulting symptoms may include pain, conjunctivitis, anorexia, fever, chills, thirst, vomiting and weight loss. High intakes may also cause hypertension (43). Hypercalciuria can also be used as a more sensitive indicator of adverse effects than hypercalcaemia (39).

Referenser

1. Grant WB, Holick MF. Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health: A Review. *Altern Med Rev* 2005;10(2):94-111
2. Whitehead M, Lane G, Young O et al. Interrelations of calcium-regulating hormones during normal pregnancy. *Brit. Med. J. (Clinical Research Edition)* 1981; 283, 10–12.
3. Kohlmeier L, Marcus R. Calcium disorders of pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1995; 24, 15–39.
4. Brunvand L, Quigstad E, Urdal P, Haug E. Vitamin D deficiency and fetal growth. *Early Hum. Dev.* 1996; 45, 27–33.
5. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl): 1740S–7S
6. Pérez-López FR. Vitamin D: the secosteroid hormone and human reproduction. *Gynecol Endocrinol.* 2007 Jan;23(1):13-24
7. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr* 2005;81(suppl):1206S–12S
8. Nordic Council of Ministers. *Nordic Nutrition Recommendations 2004, Integrating nutrition and physical activity, 4th edition.* ed. Copenhagen 2004, Denmark.
9. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85:853–9
10. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z et al. Vitamin D Deficiency in Early Infancy. *The Journal of Nutrition (J. Nutr)* 2005, 135: 279–282
11. Sabour H, Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z et al. Relationship between pregnancy outcomes and maternal vitamin D and calcium intake: A cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol.* 2006 Oct;22(10):585-9
12. Specker B, Ho M, Oestreich A, et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr* 1992;120:733–9
13. Daaboul J, Sanderson S, Kristensen K, Kitson H. Vitamin deficiency in pregnant and breastfeeding women and their infants. *J Perinatol.* 1997; 17:10-4

14. Okonofua F, Menon RK, Houlder S et al. Parathyroid hormone and neonatal calcium homeostasis: evidence for secondary hyperparathyroidism in the Asian neonate. *Metabolism*. 1986;35:803-6
15. Pawley N, Bishop NJ. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1748S-51S
16. Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG, Fraser WD. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res* 2000;15:557–63
17. Shefras J, Farquharson R. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:171–4
18. Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000;15:129–37
19. Drinkwater BL, Chesnut CH III. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. *Bone Miner* 1991;14:153–60
20. Bjorklund K, Naessen T, Nordstrom ML, Bergstrom S. Pregnancy-related back and pelvic pain and changes in bone density. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:681–5
21. Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B, Nielsen SP. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci* 1998;94:405–12
22. Zella JB, DeLuca HF. Vitamin D and autoimmune diabetes. *J Cell Biochem* 2003;88:216–22
23. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–3
24. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60–5
25. Oelzner P, Muller A, Deschner F, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193–8
26. Greer FR. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1759S-62S

27. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(suppl):1752S– 8S
28. Specker BL, Valani B, Hertzberg V, et al. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J. Pediatr.* 1985;107: 372–376
29. Reeve LE, Chesney RW, DeLuca HF. Vitamin D of human milk: identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr* 1982;36:122– 6
30. Lammi-Keefe CJ. Vitamin D and E in human milk. In: Jensen RG, ed. *Handbook of milk composition*. San Diego: Academic Press, 1995; 706–17
31. Hollis BW, Roos BA, Draper HH, Lambert PW. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J. Nutr.*1981; 111: 1240–1248
32. Davenport ML, Uckun A, Calikoglu AS. Pediatrician patterns of prescribing vitamin supplementation for infants: do they contribute to rickets? *Pediatrics* 2004;113: 179–180
33. Calikoglu AS, Davenport ML. Prophylactic vitamin D supplementation. *Endocr. Dev.* 2003; 6: 233–258
34. Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H et al. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:771– 8
35. Greer FR, Marshall S. Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk with and without vitaminD2 supplements. *J Pediatr* 1989;114:204– 12
36. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxy-vitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842–56
37. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135:317–22
38. Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ* 2006;174:1287–90
39. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, and Heaney R. Risk assessment of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6 –18

40. Vieth R, Chan PCR, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level (LOAEL). *Am J Clin Nutr* 2001;73:288 –94
41. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204 –10
42. Favus M. Laboratory values of importance for calcium metabolic bone disease. In: Favus M, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1999;467–70
43. Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, et al. Acute vitamin D intoxication in a child. *Pediatrics* 2005;116: E453–6

Vitamin D i Sverige - intag och status

Wulf Becker, chefsnutritionist, Livsmedelsverket, 2007

Regelrätt brist på D-vitamin är ovanligt i Sverige. Ett fåtal fall av rakit har rapporterats bland spädbarn som inte fått AD-droppar (Westphal 1997). Fallbeskrivningar av misstänkt vitamin D-brist, dvs. mycket låga serumnivåer av 25-OH-D i kombination med diffusa muskelsymptom har också påvisats bland kvinnor med invandrarbakgrund (Zenkert-Andersson). Nyligen rapporterade Gerge och Söndergaard (2007) låga nivåer av 25-OH-D3 bland 14 kvinnor med flyktingbakgrund. Medelvärdet var 21 nmol/L jämfört med 55 nmol/L bland 10 kvinnliga anställda vid kris- och traumacentrum, Danderyds sjukhus. I övrigt saknas aktuella studier av vitaminstatus i den svenska befolkningen. Den senaste kostundersökningen på barn visade att många barn inte nådde upp till det rekommenderade intaget. Eftersom vitamin D bildas vid solexponering räcker det inte med att studera hur mycket vitamin D maten ger. För att fastställa vitamin D-status behövs analyser av plasmanivåerna av 25-OH-D.

Rekommenderat intag av vitamin D

I de senaste nordiska och svenska näringsrekommendationerna höjdes det rekommenderade dagliga intaget för vitamin D för barn över 2 år och vuxna från 5 µg/dag till 7,5 µg/dag. Bakgrunden var bland annat nya rön om intag som behövs för att upprätthålla tillräckliga vitaminnivåer i kroppen (25-OH-D3) under vinterhalvåret. För personer över 60 år rekommenderas 10 µg/dag.

D-vitamin i livsmedel

Sverige har sedan länge haft obligatorisk berikning av margarin och en frivillig berikning av mager mjölk. Livsmedelsverket beslutade under hösten 2006 att införa obligatorisk berikning med vitamin D av mager mjölk ($\leq 1,5$ % fett). Bestämmelserna trädde i kraft i juni 2007. En viktig källa till vitamin D är fisk, medan ägg och kött också ger ett visst bidrag. Under sommarhalvåret är solbestralning den viktigaste källan.

Intaget av vitamin D i Sverige

Intaget av vitamin D bland vuxna var enligt Riksmaten 1997-98 i genomsnitt 4,9 µg/dag bland kvinnor och 6,2 µg/dag bland män (Becker och Pearson 2002). Intaget tenderade att vara lägre bland yngre än bland äldre. Intaget bland barn var enligt "Riksmaten 2003 – barn" 4-åringar i genomsnitt 6,6 µg/dag, 5 µg/dag bland barn i åk 2 och 4,6 µg/dag bland barn i åk 5 (Enghardt Barbieri et al. 2006). Det högre intaget bland 4-åringar förklaras av att en del av barnen fick AD-droppar. Intaget bland unga veganer har rapporterats vara lägre (2-3,7 µ/dag) än hos unga som äter blandkost (5,1-7,7 µg/dag)(Larsson och Johansson 2002).

Vitamin D-status i Sverige

Det saknas aktuella, representativa undersökningar av vitamin D-status bland olika grupper i befolkningen i Sverige under 2000-talet. Publicerade undersökningar med data om status i olika grupper redovisas i tabell 1. Huvuddelen av mätningarna är gjorda före mitten av 1990-talet. Medelhalterna ligger i allmänhet över 50 nmol/L. Undantag är kvinnor med invandrar- eller flyktingbakgrund (Zenkert-Andersson et al. 1995; Gerge och Söndergaard 2007) och äldre kvinnor i Stockholm med liten utevistelse(Melin et al. 2001). I studien av 75 åriga kvinnor i Malmö, där provtagningen gjordes under åren 1995-99, var genomsnittshalten så hög som 95 nmol/L. I studierna av äldre kvinnor i Stockholm var genomsnittshalterna i området 70-90 nmol/L (Salminen et al. 2007a,b). Årstidsvariationer redovisas i flera studier (Littorin et al. 2006; Tuohimaa et al. 2004; Melin et al. 2001; Landin-Wilhelmsen et al. 1995). I studien av Littorin var nivåerna signifikant högre under perioden juni-december jämfört med januari-maj. Det var däremot ingen skillnad beroende på region. I studien av vuxna i Västerbotten (Tuohimaa et al. 2001) tenderade nivåerna att vara högre under sommar (jun-aug) och höst (sept-nov) jämfört med vinter (dec-feb) och vår (mar-maj). Liknande fynd redovisas i Monica-studien (Landin-Wilhelmsen et al. 1995) och i studien av äldre i Stockholm (Melin et al. 2001).

Optimal vitamin D-status

I NNR definieras en serumnivå för 25-OH-D3 på 50 nmol/L som adekvat. En rad forskare anser att högre nivåer, över 70-75 nmol/L, skulle ge ytterligare fördelar, t.ex. minskad risk för frakturer och vissa cancerformer (Vieth et al. 2007). En meta-analys av 18 interventionsstudier fann att supplementering med vitamin D (oftast i kombination med kalcium) var associerad med 7 % lägre dödlighet (95 % konfidensintervall 1-13 %) jämfört med placebo (Autier och Gandini 2007). Studietiden var i genomsnitt 5,7 år och medeldosen av vitamin D 13 µg/dag (7,5-

50 µg). Dosen av kalcium var oftast omkring 1 g/dag. Dos-respons kunde inte påvisas. Man spekulerar i att vitamin D tillskott kan minska risken för död i bl.a. cancer och hjärt- och kärlsjukdomar, däremot inte för insjuknande. I de studier där serumnivåerna av 25-OH-D3 redovisas var den som regel under 50 nmol/L vid studiestart. I interventionsgruppen steg nivån till mellan 62 och 105 nmol/L (se fig), medan nivån i kontrollgruppen sjönk i flera studier. Undantag är den norska studien, där nivåerna var kring 75 nmol/L i båda grupperna vid studiestart.

En annan meta-analys av 29 studier fann att supplementering med kalcium enbart eller i kombination med vitamin D minskade risken för frakturer (12%) och benförluster hos personer äldre än 50 år (Tang et al. 2007). Den genomsnittliga studietiden var 3,5 år och medelåldern 68 år. Effekterna var tydligare vid doser av kalcium över 1 200 mg/dag, bland deltagare med ett lågt kalciumintag (< 700 mg/d), äldre än 70 år och vid vitamin D-intag över 20 µg/dag. För personer mellan 50-69 år sågs ingen signifikant riskreduktion. De fanns vidare en tendens till att riskreduktionen var större hos personer med låga serumnivåer av 25-OH-D3 (< 25 nmol/L), medan någon effekt inte sågs vid nivåer över 50 nmol/L.

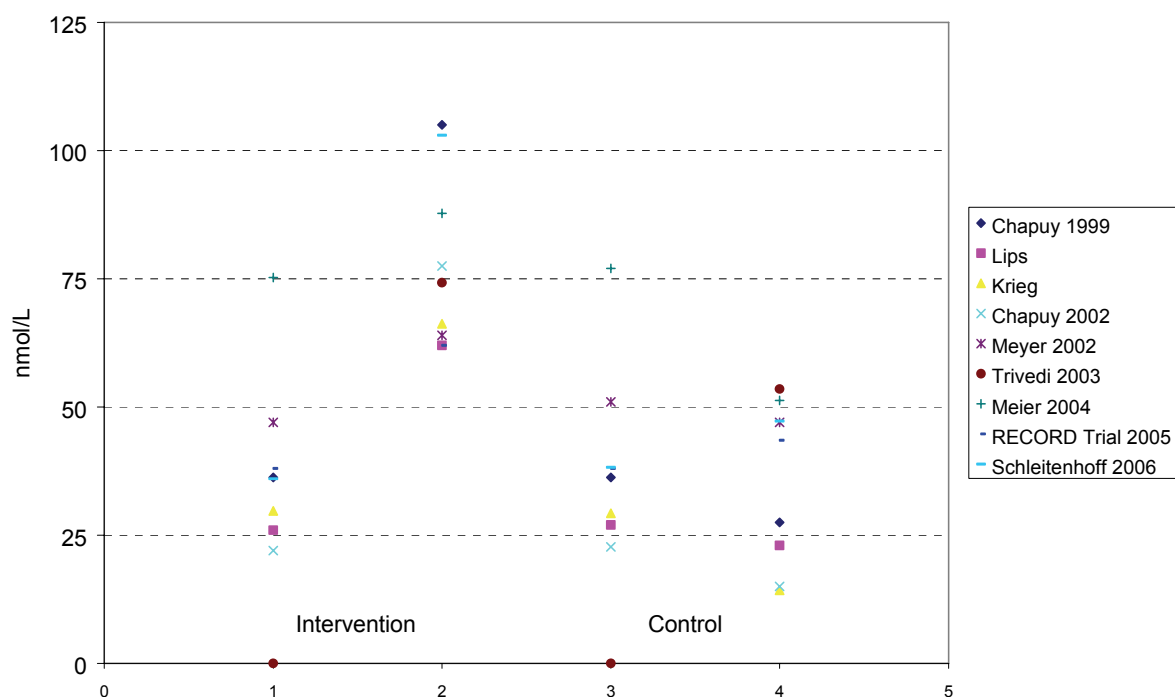
Sammantaget finns relativt svagt stöd från interventionsstudier att serumnivåer över 70-75 nmol/L skulle ge fördelar jämfört med nivåer kring 50 nmol/L. Visst stöd finns från epidemiologiska studier. Bedömningen i NNR 2004 är att ett intag av 7,5 µg/dag skulle ge en sådan nivå, i kombination med tillräcklig utevistelse under sommarhalvåret. Tillgängliga svenska studier tyder på att vitamin D-status i allmänhet är tillfredsställande bland friska äldre. Däremot kan serumnivåerna bland äldre med liten utevistelse vara låga. För denna grupp rekommenderas ett extra tillskott av 10 µg/dag. Bland kvinnor med flyktingbakgrund och i vissa invandrar-grupper finns fallbeskrivningar av bristfällig vitamin D-status och tecken på regelrätt brist.

Det saknas däremot aktuella data om vitamin D-status i övriga grupper, t.ex. barn. Med tanke på att intaget hos t.ex. barn i allmänhet inte når upptill de nya rekommendationerna i SNR är behovet stort för att kartlägga status ibland dessa och andra grupper, t.ex. gravida och ammande, olika etniska grupper m.fl.

Tabell. Undersökningar av vitamin D-status i Sverige

| Studiepopulation | Ort | Antal | Ålder | År | Årstid | 25-OHD nmol/L | Referens |
|-------------------------------------|------------------------------|-------|---------------|-----------|------------|------------------|-------------------------------|
| Män i Monica-studien | Göteborg | 190 | 25-65 år | 1984 | mars-nov | 87,9 | Landin-Wilhelmsen et al. 1995 |
| Kvinnor i Monica-studien | Göteborg | 192 | 25-65 år | 1984 | mars-nov | 88,1 | Landin-Wilhelmsen et al. 1995 |
| Diabetiker, riksdatabaser | 6 regioner i Sverige | 459 | m/kv 15-34 år | 1987-88 | hela året | 82,5 | Littorin et al. 2006 |
| Kontroller | 6 regioner i Sverige | 208 | m/kv 15-34 år | 1987-88 | hela året | 96,7 | Littorin et al. 2006 |
| Män med prostatacancer + kontroller | Västerbotten | 408 | 40-58 år | 1985-94 | hela året | 53 | Tuohimaa et al. 2004 |
| Män > 3t/d utevistelse | Stockholms innerstad | 12 | 79-96 år | 1994-95 | hela året | 67,5 | Melin et al. 2001 |
| Kvinnor > 3t/d utevistelse | Stockholms innerstad | 37 | 79-96 år | 1994-95 | hela året | 60 | Melin et al. 2001 |
| Kvinnor <3t/d utevistelse | Stockholms innerstad | 14 | 79-96 år | 1994-95 | hela året | 40 | Melin et al. 2001 |
| Invandrarkvinnor | Malmö | 7 | 22-78 år | 1990-95 | ? | 7,5-12 | Zenkert-Andersson et al. 1995 |
| Kvinnor | Malmö | 986 | 75 år | 1995-99 | hela året | 95 | Gerdhem et al. 2005 |
| Kvinnor med flyktningbakgrund | Stockholm, Danderyds sjukhus | 14 | ? | 200? | ? | 21,1 | Gerge och Söndergaard 2007 |
| Kvinnliga anställda | Stockholm, Danderyds sjukhus | 10 | ? | 200? | ? | 55,3 | Gerge och Söndergaard 2007 |
| Kvinnor i PRIMOS studien | Stockholm, Bagarmossen | 350 | 73 år | 1999-2001 | hela året? | 91 | Salminen et al. 2007a |
| Kvinnor | Stockholm, Bagarmossen | 115 | 73,8 år | | hela året? | 70,9-74,3 | Salminen et al. 2007 |

Figur. Serumnivåer av 25-OH-D3 i interventionsstudier i meta-analysen av Autier och Gandini (2007)



Referenser

Autier P, Gandini S. Vitamin D Supplementation and Total Mortality: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 2007 10;167(16):1730-7.

Chan TY. Differences in vitamin D status and calcium intake: possible explanations for the regional variations in the prevalence of hypercalcemia in tuberculosis. *Calcif Tissue Int.* 1997;60(1):91-3.

Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1425-31.

Gerge A, Söndergaard HP. Fortsatt om D-vitamin. *Läkartidningen* 2007;104:2180.

Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosen T, Lindstedt G, Lundberg PA, Wilske J, Bengtsson BA. Serum intact parathyroid hormone in a random population sample of men and women: relationship to anthropometry, life-style factors, blood pressure, and vitamin D. *Calcif Tissue Int.* 1995;56(2):104-8.

Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Wilske J, Lappas G, Rosen T, Lindstedt G, Lundberg PA, Bengtsson BA. Sunlight increases serum 25(OH) vitamin D concentration whereas 1,25(OH)2D3 is unaffected. Results from a general population study in Goteborg, Sweden (The WHO MONICA Project). *Eur J Clin Nutr.* 1995;49(6):400-7.

Littorin B, Blom P, Scholin A, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J, Ekbom-Schnell A, Eriksson JW, Gudbjornsdottir S, Nystrom L, Ostman J, Sundkvist G. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia.* 2006;49(12):2847-52. Epub 2006 Oct 27.

McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992;93(1):69-77.

Melin A, Wilske J, Ringertz H, Sääf M. Seasonal variations in serum levels of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone but no detectable change in femoral neck bone density in an older population with regular outdoor exposure. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(9):1190-6.

Melin AL, Wilske J, Ringertz H, Sääf M. Vitamin D status, parathyroid function and femoral bone density in an elderly Swedish population living at home. *Aging (Milano)*. 1999;11(3):200-7.

Salminen H, Sääf M, Ringertz H, Strender LE. The role of IGF-I and IGFBP-1 status and secondary hyperparathyroidism in relation to osteoporosis in elderly Swedish women. *Osteoporos Int*. 2007 Sep 14; [Epub ahead of print]

Salminen HS, Sääf ME, Johansson SE, Ringertz H, Strender LE. The effect of transvaginal estradiol on bone in aged women: a randomised controlled trial. *Maturitas*. 2007;57(4):370-81.

Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 25;370(9588):657-66.

Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, Lumme S, Jellum E, Hallmans G, Stattin P, Harvei S, Hakulinen T, Luostarinen T, Dillner J, Lehtinen M, Hakama M. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer*. 2004 1;108(1):104-8.

Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, Lamberg-Allardt C, McGrath JJ, Norman AW, Scragg R, Whiting SJ, Willett WC, Zittermann A. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):649-50.

Zenkert-Andersson K, Hedeland H, Manhem P. [Too little exposure to sun may cause vitamin D deficiency. Muslim women in Sweden are a risk group]. *Läkartidningen*. 1996 13;93(46):4153-5. Swedish..

Westphal O. Bristande AD-profylax kan leda till rakit. *Läkartidningen* 1997;94:125-6.

Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larko O, Mellstrom D, Wennberg AM, Hulthen L, Krogstad AL. UVB therapy increases 25(OH) vitamin D syntheses in postmenopausal women with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23(5):172-8.

Essentiella fettsyror vid graviditet och amning

Wulf Becker, chefsnutritionist, Livsmedelsverket, 2008

Uppdatering av underlag efter Nordiska Näringsrekommendationer 2004 och Ernæringsrådets ”Kost til gravide”, 2005.

Rekommendationer i NNR 2004/SNR 2005

Enligt NNR 2004 bör essentiella fettsyror i kosten till gravida och ammande kvinnor bidra med minst 5 E%, inklusive 1 E% n-3 fettsyror. Vidare sägs att ”Ett högre intag av fleromättade fettsyror än 10 E% rekommenderas inte, eftersom detta teoretiskt sett kan öka risken för peroxidation av fettsyror.” Arbetsgruppen bakom de danska kostråden ställer sig bakom dessa rekommendationer. Gruppen konstaterar vidare att det vetenskapliga underlaget inte varit tillräckligt för att ge rekommendationer för enskilda essentiella fettsyror, även om det finns studier som pekar på att det kan vara gynnsamt för barnets neurologiska utveckling om moderns kost innehåller långkedjiga n-3-fettsyror som eikosapentaensyra (EPA) och dokosaheksaensyra (DHA).

Graviditetslängd och -utfall

Högt intag av fisk och långa n-3-fettsyror har i vissa epidemiologiska studier associerats med ökad graviditetslängd på några dagar (Olsen et al. 1991; Grandjean et al. 2001a; Lucas et al. 2004) och minskad risk för förtidiga födslar (Olsen & Secher 2002), medan andra inte kunnat bekräfta dessa fynd (Olsen et al. 1995; Rogers et al. 2004; Oken et al. 2004).

I en meta-analys av sex utvalda, kontrollerade interventionsstudier av tillskott av långkedjiga n-3-fettsyror på graviditetsutfall påvisades signifikant ökad graviditetslängd (1,57 dagar CI: 0,35-2,78) (Szajewska et al. 2006). Det var dock stor variation i dos (från 0,11 g från ägg till 2,7 g/d från fiskolja) och behandlingstid (från vecka 15 i graviditet till förlossning, eller från vecka 27-28 till förlossning).

I en annan meta-analys utvaldes sex interventionsstudier där gravida kvinnor antingen fått tillskott av n-3-fettsyror (fiskolja, kombination av fiskolja och jättenattljusolja eller DHA i form av ägg) eller placebo/ingen behandling

(Makrides et al. 2006). Supplementeringen påbörjades vid olika tidpunkter (vecka 12-14 upp till vecka 30) och varade fram till vecka 38 eller till förlossning. Doserna av n-3-fettsyror varierade betydligt - från 144 mg EPA och 80 mg DHA per dag till 3 g EPA och 1,08 g DHA per dag. En rad utfall studerades och antalet studier som ingick i dessa analyser var 1-5. Kvinnor som fått tillskott av fiskolja hade en signifikant ökad graviditetslängd på i genomsnitt 2,6 dagar jämfört med kon-trollerna (3 studier). Födelsevikt och -längd var också större. Man såg ingen skillnad i risk för förtidiga födslar, definierat som före vecka 37 (5 studier), däremot sågs en minskad risk för födslar före vecka 34 (2 studier). Ingen skillnad sågs för risk för låg födelsevikt (5 studier).

En meta-analys utvärderade supplementering med långkedjiga fleromättade fettsyror hos gravida kvinnor med förhöjd risk för komplikationer under graviditeten (Horvath et al. 2007). I analysen inkluderades kvinnor med komplikationer under tidigare graviditeter: preeklampsi, förtidig födsel, intrauterin tillväxthämning eller hypertension. 4 studier ingick i analysen. I en studie gavs tillskott av jättenattljusolja (α -linolensyra och linolsyra, 4 g/dag), i de andra antingen EPA (3 g/d) eller EPA och DHA i form av fiskolja 0,9-1,6 g/dag EPA och 0,9-1 g/dag DHA). Supplementeringen påbörjades mellan vecka 12-14 till 19-26 och pågick under resten av graviditeten, med undantag av studien med n-6-fettsyror där supplementeringen påbörjades under den tredje trimestern och varade i minst 2 veckor. Man fann ingen skillnad i risken för förtidiga födslar för vecka 37 (3 studier), däremot för födslar före vecka 34 (2 studier). Någon tydlig effekt på graviditetslängd, födelsevikt eller fetal eller neonatal död sågs inte.

Av studier som publicerats efter eller inte inkluderats i dessa meta-analyser visar tre ingen effekt av n-3-tillskott på graviditetslängd eller -utfall. Knudsen et al. (2006) fann ingen signifikant effekt på graviditetslängden av tillskott av olika mängder n-3-fettsyror bland kvinnor med lågt fiskintag jämfört med kontroller. Tillskotten gavs i form av fiskolja (0,1-2,8 g EPA+DHA per dag) eller linfröolja (2,2 g α -linolensyra) under vecka 17-27 till och med förlossningen. Följsamheten bland kvinnorna var dock relativt låg. I en annan interventionsstudie fick gravida kvinnor antingen äta tillskott av fiskolja (2,2 g DHA och 1,1 g EPA per dag) eller tillskott med olivolja från vecka 20 till förlossning (Dunstan et al. 2006, se nedan). Man såg ingen skillnad mellan grupperna på vare sig graviditetslängd, födelsevikt eller -längd bland de barn som följdes upp till 2½ års ålder. I en studie från Bangladesh fick 249 gravida kvinnor tillskott av antingen 4 gram fiskolja (1,8 g EPA + 1,2 g DHA per dag) eller 4 gram sojaolja (2,25 g linolsyra + 0,27 α -linolensyra) per dag från vecka 25 (Tofail et al. 2006). Man fann inga signifikanta skillnader i graviditetsutfall mellan grupperna.

I en europeisk multicenterstudie jämfördes effekten av tillskott av fiskolja eller olivolja på graviditetslängd hos gravida kvinnor med förhöjd risk för komplikationer (preeklampsi, förtidig födsel, intrauterin tillväxthämning eller hypertension)(Olsen et al. 2007). Kvinnorna fick tillskott av fiskolja från vecka 20

(2,7 g EPA+DHA/dag) fram till förlossningen. En grupp kvinnor med tecken på intrauterin tillväxthämning fick tillskott av 6,3 g EPA+DHA från vecka 33. Kvinnorna delades in i tre grupper efter hur mycket fisk de åt. Bland kvinnor med förhöjd risk för komplikationer sågs en minskad risk för spontana födselar hos dem med en låg (mv: 16,3 g/dag) eller medelhög (mv: 23 g/dag) fiskkonsumtion, däremot inte hos dem med en hög (mv: 35 g/dag) fiskkonsumtion. Bland kvinnorna med tecken på intrauterin tillväxthämning sågs ingen skillnad mellan dem som fått fiskolja eller olivolja, oberoende av fiskkonsumtion.

I en amerikansk interventionsstudie fick gravida mödrar 18-29 år gamla (29 st) ett kosttillskott i form av en cerealieprodukt ("cereal bar") med tillsats av fiskolja (300 mg DHA/st) eller majsolja från vecka 24 till förlossningen (Judge et al. 2007). Tillskottet av DHA från cerealieprodukten bland kvinnorna (14 st) i interventionsgruppen var 214 mg/dag, medan intaget av DHA från kosten anges till i genomsnitt 99 mg för alla kvinnor. Kvinnorna i interventionsgruppen hade en signifikant ökad graviditetslängd (0,9 veckor, motsvarande ca. 6 dagar). Några uppgifter om kvinnornas matvanor i övrigt redovisas inte.

Vegetarianer

I en brittisk tvärsnittsstudie sågs en kortare graviditetslängd, lägre födelsevikt och -längd bland nyfödda till vegetarianer jämfört med barn till mödrar som åt blandkost (Reddy et al. 1994). Fynden kunde dock inte relateras till halten DHA i navel-strängsblod eller plasma.

Slutsatser

Systematiska analyser av kontrollerade interventionsstudier tyder på att tillskott av långkedjiga n-3-fettsyror i form av t.ex. fiskolja kan ge en ökad graviditetslängd på 2-3 dagar. Några klara effekter på risken för förtidig födsel och låg födelsevikt ses inte. Intag av n-3-fettsyror från kosten, matvanor och dosering av n-3-fettsyror varierar betydligt mellan studierna, vilket försvårar tolkningen. Eventuella hälsomässiga effekter av den ökade graviditetslängden är svårbedömda. I studien av Olsen et al. (2007) på kvinnor med förhöjd risk för graviditetskomplikationer gav tillskott av fiskolja inga fördelar hos dem som åt fisk i storleksordningen 35 g/dag, vilket kan tyda på att ett förhållandevis måttligt intag av fisk är adekvat.

Kognitiv utveckling hos barnet

Sedan NNR 2004 och de danska kostråden publicerades har tre interventionsstudier publicerats där man undersökt effekten av tillskott av n-3-fettsyror i form av fiskolja under graviditet på neurologisk utveckling. Vidare finns epidemio-

logiska studier där man relaterat neurologisk funktion hos barn i relation till moderns fiskkonsumtion under graviditet eller halten DHA i navelsträngsblod.

I en studie från Bangladesh fick 249 gravida kvinnor tillskott av antingen 4 gram fiskolja (1,8 g EPA + 1,2 g DHA per dag) eller 4 gram sojaolja (2,25 g linolsyra + 0,27 g α -linolensyra) per dag från vecka 25 (Tofail et al. 2006). Huvuddelen av mödrarna ammade sina barn. Man fann inga signifikanta skillnader i psykomotorisk utveckling eller beteende vid 10 månaders ålder mellan grupperna. Några uppgifter om intaget av n-3- och n-6-fettsyror från kosten eller kosten i allmänhets redovisas inte.

I en australisk interventionsstudie utvaldes 98 gravida kvinnor att antingen äta tillskott av fiskolja (2,2 g DHA och 1,1 g EPA per dag) från vecka 20 till förlossning, eller tillskott med olivolja (Dunstan et al. 2006). Exklusionskriterier var bl.a. fiskkonsumtion oftare än 2 gånger per vecka, rökning, fiskallergi m.m. Följsamheten mättes med analyser av fettsyrasammansättningen i fosfolipiderna i blodkroppar från navelsträngsblod. I övrigt redovisas inga uppgifter om kvinnornas intag av olika fettsyror och andra kostkomponenter. När barnen var 2½ års ålder mättes kriterier på tillväxt, mental utveckling, språkförmåga och beteende. Mödrarna i fiskoljegruppen var något yngre än mödrarna i kontrollgruppen, annars var det inga statistiska skillnader mellan faktorer som utbildning, antal barn, amning, graviditetslängd, födelsevikt m.m. Efter kontroll för dessa och andra individfaktorer fann man att barnen till mödrar som fått fiskolja (33 st) hade signifikant bättre ögon- och handkoordination än barn till mödrar som inte fått tillskott (39 st). I övrigt fann man inga skillnader mellan grupperna. Några negativa effekter av fiskoljan hos de gravida rapporterades inte. Detta är den första studien som påvisat potentiellt gynnsamma effekter av tillskott av n-3-fettsyror givet under enbart graviditeten.

I en amerikansk interventionsstudie fick gravida mödrar 18-29 år gamla (29 st) ett kosttillskott i form av en cerealieprodukt ("cereal bar") med tillsats av fiskolja (300 mg DHA/st) eller majsolja från vecka 24 till förlossningen (Judge et al. 2007). Tillskottet av DHA från cerealieprodukten bland kvinnorna (14 st) i interventionsgruppen var 214 mg/dag, medan intaget av DHA från kosten anges till i genomsnitt 99 mg för alla kvinnor. Vid nio månaders ålder gjordes olika kognitiva tester av barnen (Infant Planning Test – problemlösning - och Fagan Test of Infant Intelligence - igenkänning). Resultaten visade att barnen i interventionsgruppen presterade bättre i problemlösningstestet, men inte i intelligenstestet. Kvinnornas intag av DHA från kosten var i genomsnitt 99 mg/d, i övrigt redovisas inga uppgifter om matvanor. Uppfödningrutinerna fram till 9 månaders ålder varierade betydligt mellan mödrarna men några statistiska skillnader mellan försöksgrupperna påvisades inte.

I NNR 2004 refereras till en studie av Helland och medarbetare (2003) i vilken 262 gravida kvinnor fick tillskott av antingen torskleverolja eller majsolja från

18:e graviditetsveckan till 3 månader efter födseln. Av dessa inbjöds ett delurval om 135 kvinnor att låta barnen genomgå i ett intelligenstest vid 4 års ålder, varav 84 barn deltog. Man fann att barn vars mödrar fått tillskott av fiskolja presterade bättre i testet (IQ 106 jämfört med 102 i kontrollgruppen) och att IQ korrelerade med moderns intag av EPA och DHA. IQ var även relaterad till DHA-halten i serum-fosfolipiderna vid 4 månaders ålder, däremot inte vid födseln. Intaget av DHA i ett mindre urval av kvinnorna som fick fiskolja uppskattades till i genomsnitt 1,4 g/d jämfört med 0,2 g/d i gruppen som fick majsolja.

I en kohortstudie omfattande knappt 12 000 gravida kvinnor i Storbritannien mättes fiskkonsumtion under vecka 32 av graviditeten. När barnet var 8 år mättes verbal IQ med ett standardiserat test (Hibbeln et al. 2007). Vidare registrerade modern barnens beteende (motorik, kommunikation, sociala färdigheter) med hjälp av frågeformulär vid 6, 18, 30 och 42 månaders ålder, och baserat på svaren konstruerades olika index. Fiskkonsumtionen delades in i >340 gram, 1-340 gram och <1 gram per vecka. Bakgrunden till att man valde dessa intagsnivåer är att gravida kvinnor i USA rekommenderas att äta upp till 3 portioner fisk per vecka, vilket räknats om till 340 gram med användning av standardportioner. Fiskkonsumtion över 340 gram per vecka var kopplad till bättre resultat för verbal IQ jämfört med ingen konsumtion (<1 gram/vecka), däremot inte jämfört med en konsumtion 1-340 gram per vecka. Frekvent fiskkonsumtion var också relaterad till något bättre index för beteende, finmotorik och kommunikation. Beräkningarna av fiskintaget baseras på frekvensfrågor med varierande konsumtionsintervall, vilket ger en osäkerhet i skattningen.

Slutsatser

Studierna indikerar att tillförseln av n-3-fettsyror under graviditet är relaterad till bl.a. kognitiv förmåga och motorik hos barnet. Två interventionsstudier där tillskott av n-3-fettsyror i form av fiskolja getts under graviditeten enbart har påvisat vissa gynnsamma effekter på bl.a. finmotorik och minnesfunktion, medan en tredje inte påvisat några fördelar jämfört tillskott av motsvarande mängd vegetabiliska oljor. I en studie, där modern fick tillskott även under de tre första månaderna efter förlossningen, påvisade ett något högre IQ vid 4 års ålder. Doserna av n-3-fettsyror var i tre studier 2,5-3,3 g/dag, varav 0,8-1,8 g EPA och 1,2-2,2 g DHA per dag, i en studie drygt 200 mg DHA per dag. Epidemiologiska studier ger visst stöd för att av intag n-3-fettsyror i form av fisk är relaterat till kognitiv utveckling.

Fler studier behövs för att fastställa vid vilka intagsnivåer som effekter kan uppnås och om eventuella effekter är bestående (Eilander et al. 2007; Hadders-Algra et al. 2007).

Moderns hälsotillstånd

Blodtryck, preeklampsi

I meta-analysen av Makrides et al. (2006) påvisades ingen skillnad i risken för högt blodtryck (5 studier) eller preeklampsi (graviditetsförgiftning, 4 studier) mellan kvinnor som fått tillskott av fiskolja eller placebo. Meta-analysen som omfattade kvinnor med förhöjd risk för komplikationer påvisade inte heller någon effekt (Horvath et al. 2007). Andra interventionsstudier har inte påvisat någon skillnad

i blodtryck efter supplementering med fiskolja jämfört med majs- eller olivolja (Helland et al. 2006; Barden et al. 2006). Olafsdottir et al. (2006) fann i en prospektiv studie av 488 unga gravida isländska kvinnor en ökad risk för högt blodtryck bland dem som uppgav att åt torskleverolja under tidig graviditet (vecka 11-15). Risken för högt blodtryck kunde hänföras till dem med intag av långkedjiga n-3-fettsyror över 0,9 g/dag. I en annan epidemiologisk studie av 1718 gravida kvinnor fanns en tendens till, men inte statistiskt säkerställd, minskad risk för preeklampsi och högt blodtryck med ökat intag av fisk och n-3-fettsyror (Oken et al. 2007).

Perinatal depression

I en systematisk översikt av betydelsen av n-3-fettsyror för risken att utveckla depression i samband med graviditet konstaterar Freeman (2006) att det finns epidemiologiska studier som pekar på att n-3-fettsyror kan ha betydelse för risken att utveckla perinatal depression. Det saknas dock kontrollerade interventionsstudier med tillskott av n-3-fettsyror under graviditeten. Av de fyra interventionsstudier som redovisas av Freeman (2006) avsåg en profylax med start efter förlossningen. Det saknas för närvarande evidens för att tillskott av n-3-fettsyror under graviditeten kan påverka risken för depression.

Biverkningar vid höga intag av n-3-fettsyror

I meta-analysen av Makrides et al. (2006) redovisas förekomst av olika biverkningar som rapporterats i studierna. Kvinnor som fått tillskott av fiskolja rapporterade oftare vissa besvär med matsmältningen t.ex. rapning och dålig smak. Några tydliga skillnader i andra mag-tarmsymptom (illamående, kräkningar, magsmärtor, diarré, förstoppning) sågs inte mellan dem som fått fiskolja eller kontroll. Liknande resultat redovisas av Horvath et al. (2007). Andra interventionsstudier har inte heller påvisat några biverkningar av denna karaktär (Tofail et al. 2006; Dunstan et al. 2007; Judge et al. 2007). Det är oklart i vad mån biverkningar kartlagts systematiskt i dessa studier.

Omvandling av linolsyra och α -linolensyra i kroppen

Från linolsyra och α -linolensyra kan flera långkedjiga fettsyror bildas via enzym-system där kolkedjan förlängs och fler dubbelbindningar införs. Från linolsyra bildas bl.a. arakidonsyra (AA), medan EPA och DHA bildas från α -linolensyra. De långkedjiga n-3- och n-6-fettsyrorna har essentiell aktivitet, men är normalt inte essentiella i sig om tillförseln av linolsyra och α -linolensyra via kosten är tillräcklig.

Omvandlingen av moderfettsyrorna linolsyra och α -linolensyra till högre, mer fleromättade fettsyror är i allmänhet relativt begränsad och beror på faktorer som intaget av olika fettsyror från kosten och halten i kroppsvävnaderna. Studier på människa visar att α -linolensyra främst omvandlas till EPA, medan bildningen av framför allt DHA är mycket begränsad, troligen mindre än 1 procent (Burdge och Calder 2005; Burdge 2006). Omvandlingen tycks vara mer effektiv hos kvinnor än hos män. I en studie på 6 unga kvinnor uppskattade Burdge och Wootton (2002) att 14 procent av en engångsdos av α -linolensyra omvandlades till EPA, 4 procent till DPA och 6 procent till DHA 21 timmar efter tillförsel.

I en holländsk studie fick gravida kvinnor tillskott av antingen 2,8 g α -linolensyra och 9 g linolsyra eller 10,9 g linolsyra per dag från vecka 14 till förlossningen (de Groot et al. 2004). Halterna av n-3-fettsyrorna EPA och DPA i blodet (fosfolipider) hos mödrar och nyfödda ökade, medan halten DHA sjönk i båda grupperna.

Vegetarianer

Hos vegetarianer utgör α -linolensyra som regel den enda n-3-fettsyran i kosten och tillgängliga studier visar att vävnadsnivåerna av bl.a. EPA och DHA är lägre än hos personer som äter blandad kost (Reddy et al. 1994; Fokkema et al. 2000a; Rosell et al. 2005). Halten av EPA i fosfolipiderna i plasma hos 21 brittiska kvinnliga vegetarianer var omkring en tredjedel och halten av DHA omkring hälften jämfört med åldersmatchade kvinnor som åt blandkost (Reddy et al. 1994). För övriga n-3- och n-6-fettsyror sågs inga skillnader mellan grupperna. Intaget av linolsyra var högre bland vegetarianerna, 8,7 E%, jämfört med 6,1 E% hos kvinnorna som åt blandkost. Intaget av α -linolensyra var i båda grupperna 0,5-0,6 E%, medan intaget av EPA och DHA bland kvinnorna som åt blandkost var 0,04 respektive 0,05 E%. I samma studie analyserades navelsträngsblod från 27 gravida vegetarianer av sydasiatisk härkomst och halten av DHA i fosfolipiderna var omkring två tredjedelar av halten bland åldersmatchade gravida kvinnor som åt blandkost (Reddy et al. 1994). Däremot var halten av DPA (22:5 n-6) omkring 50 procent högre. Halten av övriga n-6- och n-3-fettsyror skilde sig inte signifikant mellan grupperna.

Supplementering av kosten med 2 g/dag α -linolensyra i form av linfröolja under 4 veckor ledde inte till några förändringar av halterna av långkedjiga n-3-fettsyror i

röda blodkroppar, blodplättar eller plasmalipider hos 9 holländska veganer (Fokkema et al. 2000b).

Slutsatser

Experimentella studier med märkta fettsyror pekar på att omvandlingen av α -linolensyra till högre n-3-fettsyror, speciellt DPA och DHA är begränsad. Skattningar tyder på att några få procent omvandlas till DHA. Studierna av vegetarianer visar klart att det sker en omvandling av α -linolensyra i kosten även till DPA och DHA. Att man i studier där kvinnor fått tillskott α -linolensyra inte nämnvärt kunnat påverka halten DHA i vävnadslipiderna kan bero på att halten i de strukturella fosfolipiderna är stabil och påverkas långsamt.

Rekommendationer för specifika essentiella fettsyror

En brittisk expertgrupp uppskattar att intaget av DHA under graviditeten bör vara omkring 0,2 g DHA per dag för att täcka den mängd DHA som ackumuleras under fostertiden (SACN/COT 2004). Denna mängd skulle teoretiskt till en stor del kunna täckas via bildning i kroppen från α -linolensyra. Om man utgår från Burdges och medarbetares studier (Burdge och Wootton 2002), med en omvandling av α -linolensyra till DHA på 6 procent, skulle ett intag på 2,5 g/dag av α -linolensyra innebära en tillförsel på 0,15 g/d av DHA, men det är oklart om resultaten kan extrapoleras på detta sätt.

Baserat bl.a. på slutsatser av en konferens om n-3-fettsyror rekommenderar en grupp forskare ett intag på 0,1-0,3 g DHA per dag via kosten under graviditet (Akabas och Deckelbaum 2006). I en konsensusrapport rekommenderar en rad forskargrupper och organisationer ett intag av minst 200 mg DHA per dag under graviditet och amning (Koletzko et al. 2007).

För veganer och andra som inte äter fisk rekommenderas i allmänhet att intaget av α -linolensyra bör optimeras genom val av livsmedel rika på denna fettsyra (Davis och Kris-Etherton 2003). Sanders (1999) anser även att det är rimligt att hålla kvoten mellan linolsyra och α -linolensyra i kosten mellan 4:1 och 10:1, vilket är i nivå med vad som anges i NNR (3:1 till 9:1).

Kvoten mellan n-6- och n-3-fettsyror

Kvoten mellan n-6- och n-3-fettsyror i kosten har förts fram som en faktor som kan påverka inflammationsbenägenhet och riskfaktorer för olika sjukdomar som diabetes och hjärt- och kärlsjukdomar. En hög kvot, i storleksordningen 10:1 eller över, skulle vara förenad med ökad risk, medan kvoter på omkring 5:1 eller lägre skulle vara förenad med minskad risk. Betydelsen av förhållandet mellan n-6- och n-3-fettsyror för sjukdomsrisk är dock kontroversiell (FNB, 2005). Dels är

det inte alltid klart vilka fettsyror som ska räknas in i kvoten och dels är det oklart i vilken utsträckning det absoluta intaget av de olika fettsyrorna påverkar omsättning och inlagring i vävnaderna. Djurstudier visar att kvoten mellan linol- och α -linolensyra

i dieten påverkar omvandlingen till långa fettsyror även om det absoluta intaget varierar. Kontrollerade försök på människa har inte kunnat påvisa en lika tydlig effekt, och en del pekar på att det absoluta intaget är av större betydelse än kvoten. Tolkningen av sådana studier försvåras dock av att försökspersonernas intag av fettsyrorna före studien avspeglas i kroppens fettreserver och cellmembran och därmed påverkar omsättning och inlagring av de studerade fettsyrorna.

Amning

Både arakidonsyra (AA) och DHA förekommer i bröstmjolk och bör betraktas som konditionellt essentiella för prematura barn (NNR 2004). Däremot är det osäkert om detta är fallet för fullgångna barn. på EU:s vetenskapliga kommitté för livs-medel (SCF 2003) ger inga specifika rekommendationer om att modersmjölks-ersättning och välling för fullgångna barn bör innehålla både AA och DHA i halter som förekommer i bröstmjolk.

Innehållet av essentiella fettsyror i bröstmjölken är beroende av moderns kost och frisättningen av fettsyror från fettdepåerna. Analyser av fettsyrasammansättningen i bröstmjolk från svenska mödrar visar på halter av DHA på i genomsnitt 0,25-0,53 procent av totalfettsyrorna, medan halten AA var 0,38-0,44 procent (Brenna et al. 2007; SLV 2002).

Gustafsson et al. (2004) relaterade fettsyrasammansättningen i kolostrum och bröstmjolk vid 1 respektive 3 månader till IQ vid 6,5 års ålder hos 73 ammade fullgångna barn. Man fann inga signifikanta samband mellan halten fleromättade fettsyror och kognitiv utveckling, men graviditetslängd, amningstid och kvoten mellan DHA/AA förklarade 76 procent av variationen i IQ, vilket tyder på att både DHA och AA är av betydelse för den kognitiva utvecklingen.

Ett fåtal interventionsstudier har undersökt effekten av tillskott av n-3-fettsyror under amningsperioden på synfunktion och neurologisk utveckling hos fullgångna barn. I en studie av Gibson et al. (1997) fick fem grupper av ammande kvinnor tillskott av 0 g, 0,2 g, 0,4 g, 0,9 g eller 1,3 g/dag DHA i form av en DHA-rik algolja under de första 12 veckorna efter förlossningen. DHA innehållet i bröstmjolk mättes vid vecka 12 och utgjorde mellan 0,21 och 1,13 procent av totalfettsyrorna. Synskärpa mättes hos barnen vid 12 och 16 veckors ålder och neurologisk utveckling vid 1 och 2 års ålder. Man såg inget samband mellan DHA-halt i fosfo-lipiderna i röda blodkroppar hos barnet och synskärpa. Det

fanns ett samband mellan DHA-halt vid 12 veckor och neurologisk utveckling vid 1 års ålder, där-emot inte vid 2 års ålder.

I en annan studie fick ammande kvinnor tillskott av antingen fiskolja (4,5 g fiskolja med 1,3 g/d långkedjiga n-3-fettsyror) eller motsvarande mängd olivolja under 4 månader från förlossning (Lauritzen et al. 2004). Kvinnorna hade ett fiskintag som var lägre än medianen och kvinnor med ett högre fiskintag var kontrollgrupp. Man fann ingen skillnad i synskärpa (mätt som "swept visual evoked potential") hos barnen i fiskoljegruppen jämfört med barnen i olivoljegruppen. Däremot sågs ett positivt samband mellan synskärpa och DHA-halten i röda blodkroppar vid 4 månaders ålder. I en uppföljning fann man inga tydliga skillnader i olika kognitiva tester vid 9 månaders, 1 års eller 2 års ålder (Lauritzen et al. 2005). I samma studie mättes även blodtryck och hjärtfrekvens vid 2½ års ålder (Larnkjær et al. 2006). Man fann inga signifikanta effekter på blodtryck, pulsvågshastighet eller variation i hjärtfrekvens.

Jensen et al. (2005) studerade synfunktion och neurologisk utveckling hos barn till ammande kvinnor som fått tillskott av 200 mg/d DHA i form av en algolja (ca. 0,5 g) eller vegetabilisk olja (1 g soja- och majsolja) under 4 månader efter förlossningen. Man fann inga skillnader mellan grupperna avseende barnens neurologiska utveckling vid 12 månaders ålder eller synfunktion (VEP) vid 4 eller 8 månaders ålder. Vid 30 månaders ålder var resultat av test av motorik (Bayley Psychomotor Development Index) bättre i den DHA-suppleterade gruppen, medan någon skillnad inte sågs mellan grupperna för test av mental utveckling (Mental Development Index, mäter språkutveckling, syn- och rörelsekoordination). Den genomsnittliga halten av DHA i bröstmjök vid 4 månaders ålder var i den suppleterade gruppen högre (0,35 % av totalfettsyror), jämfört med kontroll-gruppen (0,20 %). Skillnaderna mellan övriga fleromättade fettsyror var små.

Allmänna slutsatser och rekommendationer

Det finns inte skäl att ändra den generella rekommendationen i NNR 2004/SNR 2005 för essentiella fettsyror under graviditet och amning. Några studier pekar på att tillskott av n-3-fettsyror i form av bl.a. fiskolja skulle kunna ge fördelar för barnets tidiga utveckling. Doserna har varierat mellan 0,15-0,2 g och 2,2 g DHA per dag eller mer än 3 g/d av långkedjiga n-3-fettsyror. Beräkningar av inlagring av DHA i foster och vävnader under graviditet och amning pekar på att intaget bör vara i storleksordningen 0,15-0,2 g/dag. I allmänhet omvandlas en mindre del av α -linolensyra i kroppen till långkedjiga n-3-fettsyror, främst till EPA, medan omvandlingen till DHA är mer begränsad. Studier av vegetarianer visar att också halten långkedjiga n-3-fettsyror i vävnadslipider är lägre än bland kvinnor som äter blandad kost.

En del expertgrupper har angett specifika råd om intaget av långkedjiga n-3-fettsyror, antingen som summan av långkedjiga n-3-fettsyror (0,2 g/dag, Eurodiet 2000) eller DHA enbart (0,1-0,3 g/dag; Akabas och Deckelbaum 2006; Koletzko et al. 2007).

Baserat på ovanstående studier och bedömningar föreslås intaget av långkedjiga n-3-fettsyror från kosten bör bidra med 0,1-0,3 g DHA per dag.

Kostråd

- Behovet av långkedjiga n-3-fettsyror under graviditeten täcks med fördel genom regelbunden konsumtion av fisk, speciellt fet.
- För personer som avstår från att äta fisk bör valet av livsmedel inriktas på sådana som är rika på n-3-fettsyror, framför allt rapsolja och rapsoljebaserade matfetter. Andra livsmedel som kött, fågel, ägg, vissa nötter och mjölk kan bidra med n-3-fettsyror. På så sätt är det möjligt att erhålla tillräckligt med n-3-fettsyror. En komplettering av kosten med tillskott av långkedjiga n-3-fettsyror kan också övervägas, varav 0,2 g/dag som DHA.

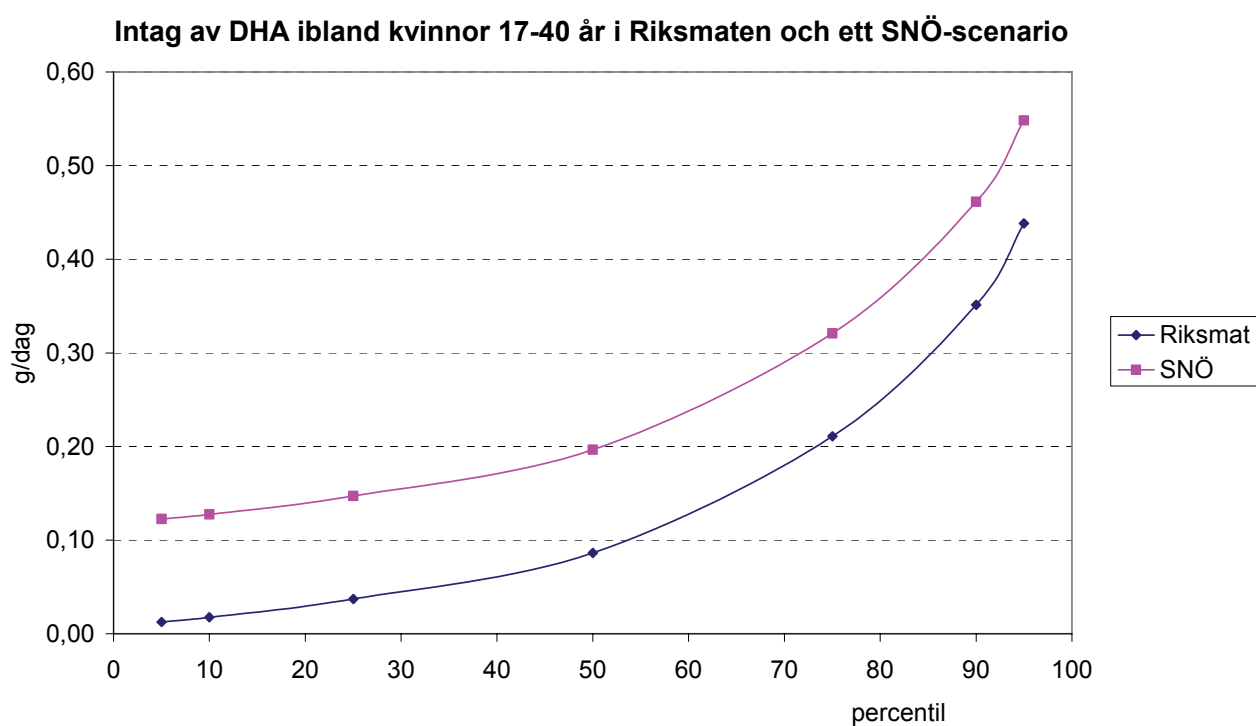
Källor och intag från kosten

Källor för α -linolensyra är rapsolja, rapsoljebaserade margariner och sojaolja. Även vissa nötter, t.ex. valnötter innehåller en del. Fisk, speciellt fet, är rik på de lång-kedjiga n-3-fettsyrorna, bl.a. EPA och DHA. Huvuddelen av n-3-fettsyrorna i svensk kost utgörs av α -linolensyra, se tabell.

Data från Riksmaten 1997-98 visar att intaget av n-3-fettsyror, t.ex. DHA, är lägre bland kvinnor i barnafödande ålder än bland äldre kvinnor. Omkring hälften av kvinnorna har ett intag under 0,1 g/dag. En ändring av konsumtionen av fisk m.m. i enlighet med SNÖ-råden skulle uppskattningsvis medföra att intaget hos praktiskt taget alla kvinnor överstiger 0,1 g/d (fig).

Genomsnittligt intag (g/d) av fettsyror i Riksmaten 97-98

| Förkortning | Namn | Kvinnor | Män |
|-------------|------------------------|---------|------|
| F18:2 | Linolsyra | 7,8 | 9,7 |
| F18:3 | α -Linolensyra | 1,2 | 1,6 |
| F20:4 | Arakidonsyra | 0,08 | 0,10 |
| F20:5 | Eikosapentaensyra, EPA | 0,10 | 0,10 |
| F22:5 | Dokosapentaensyra, DPA | 0,03 | 0,04 |
| F22:6 | Dokosahexaensyra, DHA | 0,21 | 0,24 |



Intag av DHA bland kvinnor enligt Riksmaten och om kostråden för fisk i SNÖ uppfylls.

Referenser

För referenser som inte återfinns i nedanstående lista hänvisas till referenser i Livsmedelsverkets rapport nr 12, 2007 *Fiskkonsumtion – risk och nytta*

Barden AE, Dunstan JA, Beilin LJ, Prescott SL, Mori TA. n-3 fatty acid supplementation during pregnancy in women with allergic disease: effects on blood pressure, and maternal and fetal lipids. *Clin Sci (Lond)*. 2006;111:289-94.

Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1457-64.

Davis BC, Kris-Etherton PM. Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(3 Suppl):640S-646S.

Eilander A, Hundscheid DC, Osendarp SJ, Transler C, Zock PL. Effects of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on visual and cognitive development throughout childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007;76:189-203.

Fokkema MR, Brouwer DA, Hasperhoven MB, Hettema Y, Bemelmans WJ, Muskiet FA. Polyunsaturated fatty acid status of Dutch vegans and omnivores. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000a;63:279-85.

Fokkema MR, Brouwer DA, Hasperhoven MB, Martini IA, Muskiet FA. Short-term supplementation of low-dose gamma-linolenic acid (GLA), alpha-linolenic acid (ALA), or GLA plus ALA does not augment LCP omega 3 status of Dutch vegans to an appreciable extent. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000b;63:287-92.

Freeman MP. Omega-3 fatty acids and perinatal depression: a review of the literature and recommendations for future research. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006 75:291-7.

Hadders-Algra M, Bouwstra H, van Goor SA, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Prenatal and early postnatal fatty acid status and neurodevelopmental outcome. *J Perinat Med*. 2007;35 Suppl 1:S28-34.

Helland IB, Saugstad OD, Saarem K, Van Houwelingen AC, Nylander G, Drevon CA. Supplementation of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation reduces maternal plasma lipid levels and provides DHA to the infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19:397-406.

Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr.* 2007;98:253-9.

Judge MP, Harel O, Lammi-Keefe CJ. Maternal consumption of a docosahexaenoic acid-containing functional food during pregnancy: benefit for infant performance on problem-solving but not on recognition memory tasks at age 9 mo. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1572-7.

Koletzko B, Cetin I, Brenna JT; Perinatal Lipid Intake Working Group; Child Health Foundation; Diabetic Pregnancy Study Group; European Association of Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Committee on Nutrition; International Federation of Placenta Associations; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr.* 2007;98:873-7.

Larnkjaer A, Christensen JH, Michaelsen KF, Lauritzen L. Maternal fish oil supplementation during lactation does not affect blood pressure, pulse wave velocity, or heart rate variability in 2.5-y-old children. *J Nutr.* 2006;136:1539-44.

Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003402. DOI: 10.1002/14651858.CD003402.pub2.

Nordic Nutrition Recommendations 2004, Nord 2004:13

Olafsdottir AS, Skuladottir GV, Thorsdottir I, Hauksson A, Thorgeirsdottir H, Steingrimsdottir L. Relationship between high consumption of marine fatty acids in early pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy. *BJOG.* 2006;113:301-9.

Olsen SF, Osterdal ML, Salvig JD, Weber T, Tabor A, Secher NJ. Duration of pregnancy in relation to fish oil supplementation and habitual fish intake: a randomised clinical trial with fish oil. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:976-85.

Rosell MS, Lloyd-Wright Z, Appleby PN, Sanders TA, Allen NE, Key TJ. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:327-34.

Sanders TA. Essential fatty acid requirements of vegetarians in pregnancy, lactation, and infancy. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3 Suppl):555S-559S.

Secher NJ. Does fish oil prevent preterm birth? *J Perinat Med.* 2007;35 Suppl 1:S25-7.

Tofail F, Kabir I, Hamadani JD, Chowdhury F, Yesmin S, Mehreen F, Huda SN. Supplementation of fish-oil and soy-oil during pregnancy and psychomotor development of infants. *J Health Popul Nutr.* 2006;24:48-56.

Iodine during pregnancy and breastfeeding

Ingibjorg Gunnarsdottir, assistant professor, University of Iceland, Iceland 2007

What causes the increased iodine requirement during pregnancy and breastfeeding?

The thyroid gland of the foetus does not become active until after the first trimester, therefore the foetus is totally dependent on a maternal source of thyroid hormones in early pregnancy for normal brain development. An adequate dietary intake of iodine is essential during pregnancy to maintain maternal thyroid function, thyroxine production and later in pregnancy for the thyroid function of the foetus itself (1, 2, 3). The iodine requirement is increased during pregnancy, not solely to provide for the foetus's needs, but also to compensate for the increased renal clearance of iodine, that leads to an increased urinary loss of iodine (4, 5, 6).

What are the risks for the foetus/child/mother if the iodine intake is insufficient?

In the human body iodine is essential for the synthesis of thyroid hormones. An inadequate intake of iodine then leads to an inadequate production of thyroid hormones (7, 8). In pregnancy and during lactation there is an added need for iodine, therefore pregnant and lactating women can be at risk for iodine deficiency (9). When iodine intake is low, there is an increased trapping of iodine by the thyroid gland and a subsequent decrease in urinary excretion (6). Low intake of iodine can lead to adverse effects, such as maternal and fetal thyroid stress, the development of maternal goitre, hypothyroxinemia and subclinical hypothyroidism (9, 10, 11). In adults, iodine deficiency can also lead to impaired cognition, some degree of brain damage and the loss of up to 15 IQ points (12).

Sufficient maternal intake of iodine is essential for optimal neurological development of the foetus and later, the newborn (13). Inadequate maternal iodine intake can lead to neurodevelopmental delays, neurological abnormalities, brain damage, impaired cognitive and motor development in the child (11, 12, 14) and iodine deficiency is likely the single most common preventable cause for mental retar-

ation (15). Children of iodine deficient mothers are also more likely to have attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) (16).

Iodine deficiency has also been associated with spontaneous abortions, stillbirths, low birth weight, high rate of neonatal mortality, delayed growth, adverse effects on mental health and development, hearing impairment and congenital abnormalities such as cretinism (9, 15, 17), a grave and irreversible form of mental retardation.

The foetus is particularly vulnerable for iodine deficiency in early pregnancy, and even a mild maternal deficiency can have adverse effects. Beginning iodine supplementation at/after the first prenatal care visit can therefore not guarantee the prevention of iodine deficiency related affects (18). Adequate iodine intake before conception and throughout pregnancy and lactation is the best solution (10, 19).

It is possible to provide sufficient iodine intake with food only?

A well balanced diet should provide an adequate amount of most vitamins and minerals, however, most food sources are low in iodine. Seafood, such as kelp/sea weed based products and marine animals are generally a rich source of iodine (some products should be cautiously consumed for concentration may vary considerably) (20, 21). Plants grown in an iodine rich soil are a good source of dietary iodine. In many countries/regions iodine has been leached out of the soil through flooding and/or irrigation, and other regions may never have had iodine rich soils, leading to an iodine poor crop (22, 23). Milk and dairy products are also a source of iodine, although the iodine content varies greatly and depends on the cattle's feed, use of disinfectants and time of year, iodine content tends to be higher during winter than summer. Iodine content of water also varies considerably, depending on iodine content of the soil in that region and surrounding environment, and can be a valuable source. Eggs can also be an important iodine source (20).

In recent years there have been tremendous changes in dietary habits and food availability, and many industrialized countries struggle to maintain adequate iodine intake (24). Numerous countries have made iodized salt available, and some even suggested that a universal salt iodization should be made mandatory (1, 20).

The iodine status of pregnant women and/or those of childbearing age should be monitored in each country. The main dietary iodine sources should also be identified and their iodine content measured or estimated. This is especially

important in regions where general fish consumption is too low to meet iodine requirements. With information gained from such inquiries each country can estimate the need for general recommendations on iodization or iodine supplementations, as well as appropriate recommendations for pregnant and lactating women.

Does new knowledge give cause for another recommendation than in NNR 2004?

The current NNR recommend iodine intake of 150 µg/d for men and women, the average requirement is estimated to be 100 µg/d for both sexes and the lower level for adults is estimated to be 70 µg/d. The iodine requirement to prevent goitre (for adults) is estimated to be 50-70 µg/d – or approximately 1µg/kg/d. During pregnancy the NNR 2004 recommend extra 25 µg/d above the RI for non-pregnant women, or 175 µg/d. During lactation they recommend extra 50 µg/d above adult RI, or 200 µg/d (20).

Other recommendations for pregnant and lactating women usually range from 200-290 µg/d. WHO recommends 90 µg/d for infants, 150 µg/d for adults and 200 µg/d for pregnant and lactating women. The recommendation for pregnant women is based on that approximately 200 µg/d is adequate to prevent the onset of subclinical hypothyroidism for both the mother and the foetus, and possible risk of brain damage of the foetus (25).

Australians recommend 90 µg/d for infants (0-6 months), 150 µg for adults, 220 µg/d for pregnant women and 270 µg for lactating women (26). Institute of Medicine recommends 110 µg/d for infants (0-6 months), 150 µg for adults, 220 µg for pregnant women and 290 µg/d for those who are lactating (23).

Even in countries/regions where iodine sufficiency is recognized or assumed, moderate iodine deficiency may occur, especially in risk groups such as pregnant and lactating women. Monitoring of iodine deficiency prevalence is therefore of great importance (6, 11). In France systematic iodine supplementations is indicated 100 µg/d for all women of childbearing/reproductive age, and 200 µg/d for pregnant and lactating women (11). The American Thyroid Association also recommends iodine supplements of 150 µg/d for pregnant and lactating women (1).

Women planning a pregnancy should bear in mind that adequate iodine before conceptions is the best option, and should consider iodine supplements, especially if iodized salt is not available (18). If there has been a long-lasting iodine deficiency it should also be kept in mind that a lag period (of about one trimester) before the benefits of the iodine supplementation is observed, is inevitable (8).

The foetus is particularly vulnerable in early pregnancy and therefore supplementation before conceptions is recommended, so a critical period is not missed (10, 18).

The recent literature does not supply any data suggesting that current iodine recommendations should be altered. It should however be emphasized that countries monitor the iodine intake and status of their inhabitants, especially for women of childbearing age.

At what levels will the iodine intake be dangerously high?

The upper limit for iodine is set around 1,000-1,100 µg/d for healthy adults (20, 23). It may however not apply to people with for example underlying thyroid diseases, thyroiditis, autonomous thyroid nodules and those who are more genetically susceptible (27, 28, 29, 30, 31). Most adults with a normal thyroid function can though tolerate large amounts of excess dietary iodine without any apparent adverse effects or difficulty (21, 32). Many people are regularly exposed to medicine, iodine containing dyes and kelp, providing 10-200 mg/d, and causing no apparent adverse effects (21). This is possibly do to an adaptation that involves a decrease in thyroid iodine trapping (32). Due to limited data, pregnant and lactating women should abstain from high doses.

Neonates have an immature thyroid gland, which is unable to reduce the uptake of iodine from the plasma to compensate for increased iodine ingestion. Therefore neonates, especially if born prematurely, are sensitive to excess iodine (33). The probable safe upper limit for premature infants is set at around 3 times higher than the average intake from normal human breast milk, or roughly equivalent to the upper range of recommended intake (21).

The level of iodine intake before exposure to iodine excess also affects the upper safe limit. In a long lasting moderate deficiency there is an increased trapping of iodine by the thyroid gland, affecting the iodine ratio in the thyroid, and leaving the person more susceptible to Wolff-Chaikoff effects (34). Consequently, the upper limit of iodine intake will depend on both basal status of iodine intake and age (21).

Reported iodine concentration of breast milk, from worldwide studies, range from 5,4 to 2,170 µg/L (median 62 µg/L) and is affected by maternal iodine intake. Iodine in breast milk responds rapidly to maternal iodine intake, whether it comes from dietary sources or supplements and the infant is sensitive to the maternal iodine intake (35).

Breastfeeding mothers undergoing radiotherapy and receiving medicine with high iodine content, should inform their doctors so that doses may possibly be reduced to the minimum compatible with obtaining a diagnostic results, or the radiopharmaceutical could be changed to a more suitable one, a period of interrupted breast-feeding may then follow. This is done to minimize the risk for the infant, but with proper precaution the risk should be small (36).

When povidine-iodine is used as a disinfectant in delivery, it can cause maternal iodine overload and induce a transient impairment of thyroid function of the infant. Infants born to iodine overloaded mothers are likelier to have a shift of neonatal thyroid stimulating hormone concentration towards higher values, especially if infants are then breastfed. Among breastfed infants the increase can be up to 30 fold in the recall rate at screening for congenital hypothyroidism (37).

What are the risks of an excessive iodine intake?

High intake of iodine can affect thyroid function and hormone production, cause inflammation in thyroid gland (auto-immune thyroiditis), goitre and hypo-/ hyperthyroidism, people with underlying thyroid problems being more susceptible (29, 32, 38, 39). It can cause acute inhibitory effects, inhibiting the process of synthesis and release of thyroid hormones (Wolff-Chaikoff effect) (32, 40) and may modify the pattern of thyroid cancer by increasing the ratio of papillary-follicular thyroid cancer (31).

Infant, especially those born prematurely are sensitive to excessive iodine intake and their immature thyroid is particularly sensitive to the Wolff-Chaikoff effect (41). In areas of iodine deficiency, even modest iodine overloading can impair thyroid hormone function in full term neonate (37, 42).

Perinatal exposure to excess iodine can lead to hypothyroidism and/or hyperthyrotoxinemia in the newborn baby, usually transient though (43). And pregnant and lactating women should especially abstain from the high doses of iodine.

In spite of adverse effect that can generate from excess iodine intake, it clearly appears that the benefits of correcting iodine deficiency far outweigh the risks of iodine supplementation (31, 44).

Referenser

1. Becker DV, Braverman LE, Delange F, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada. *Thyroid*. 2006 Oct;16(10):949-51
2. Nawoor Z, Burns R, Smith DF, et al. Iodine intake in pregnancy in Ireland--a cause for concern? *Ir J Med Sci*. 2006 Apr-Jun;175(2):21-4
3. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341(8): 549–555.
4. Aboul-Khair SA et al. The physiological changes in thyroid function during pregnancy. *Clinical Sciences*, 1964, 27:195–207.
5. Smyth et al. Maternal Iodine Status and Thyroid Volume during Pregnancy: Correlation with Neonatal Iodine Intake. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, Vol 82, No. 9
6. Kibirige et al. Prevalence of maternal dietary iodine insufficiency in the north east of England: implications for the foetus. 2004; Sep;89(5):F436-9
7. Dunn JT. Endemic goiter and cretinism: an update on iodine status. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2001;14:1469–73
8. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;18(2):133-52
9. de Luis DA, Aller R, Izaola O. Iodine deficiency during pregnancy; *An Med Interna*. 2005 Sep;22(9):445-8)
10. Zimmermann M, Delange F; Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations *Eur J Clin Nutr*. 2004; Jul;58(7):979-84
11. Caron P, Glinoe D, Lecomte P, et al. Status of iodine nutrition in France: prevention of iodine deficiency in pregnant and lactating women ; *Ann Endocrinol (Paris)*. 2006 Sep;67(4):281-6)
12. World Health Organization. Is it true that iodine really causes brain damage? <http://www.who.int/features/qa/17/en/>. World Health Organization, 2005. Retrieved from website in August 2007

13. Visser TJ; The elemental importance of sufficient iodine intake: a trace is not enough *Endocrinology*. 2006; May;147(5):2095-7
14. Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; Jun 12 (Epub ahead of print)
15. World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition. Chapter 4. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2004
<http://www.who.int/whr/2002/chapter4/en/index3.html>
16. Vermiglio et al., Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries; *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec;89(12):6054-60
17. World Health Organization. Micronutrient deficiencies
<http://www.who.int/nutrition/topics/idd/en/> World health Organization 2007
Retrieved from website in August 2007
18. Delange F, Wolff P, Gnat D, et al. Iodine deficiency during infancy and early childhood in Belgium: does it pose a risk to brain development? *Eur J Pediatr* 2001;160:251–4
19. Hollowell JG, Staeling NW, Hannon WH, et al. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971–1974 and 1988–1994). *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3401–8
20. Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2004, Integrating nutrition and physical activity, 4th edition. ed. Copenhagen 2004, Denmark.
21. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition. Chapter 16. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations 2004
http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123_chap16.pdf
22. A. Verster; Food fortification: good to have or need to have? *Eastern Mediterranean Health Journal* Volume 10, No. 6, November 2004; Pages 771-777
23. Dietary reference intakes, 2001. Institute of medicine. National academy press. USA

24. Zimmermann MB, Aeberli I, Torresani T, Bürgi H. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. *Am J Clin Nutr.* 2005; Aug;82(2):388-92
25. World Health Organization. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination, A guide for programme managers. Second edition, 2001 http://www.who.int/reproductive-health/docs/iodine_deficiency.pdf
26. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand, including Recommended Dietary Intakes. Commonwealth Department of Health and Ageing, Australia; Ministry of Health, New Zealand; National Health and Medical Research Council. Commonwealth of Australia and New Zealand Government, 2005.
[http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/0/CC515A13536B3CB4CC256F6D000ABDE0/\\$File/nutrientreferencevalues.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/0/CC515A13536B3CB4CC256F6D000ABDE0/$File/nutrientreferencevalues.pdf)
27. Stanbury JB et al. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid*, 1998; 8:83–100.
28. Delange F et al. Risks of iodine-induced hyperthyroidism following correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid*, 1999; 9:545–556.
29. Paris J et al. The effect of iodide on Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Clinical Endocrinology*, 1961; 21:1037–1043.
30. Todd CH et al. Increase in thyrotoxicosis associated with iodine supplements in Zimbabwe. *Lancet*, 1995; 346:1563–1564.
31. Delange F, Lecomte P. Iodine supplementation: benefits outweigh risks. *Drug Safety*, 2000; 22:89–95.
32. Braverman LE. Iodine and the thyroid—33 years of study. *Thyroid*, 1994; 4:351–356.
33. World Health Organization. Iodine and health. Eliminating iodine deficiency disorders safely through salt iodization. Geneva, World Health Organization, 1994
34. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*, 1994, 4:107–128.
35. Dorea JG. Iodine nutrition and breast feeding. *J Trace Elem Med Biol.* 2002;16(4):207-20

36. Coakley AJ, Mountford PJ. Nuclear medicine and the nursing mother. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985, July 20; 291(6489): 159–160
37. Chanoine JP, Boulvain M, Bourdoux P, et al. Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast fed infants born to iodine overloaded mothers. *Arch Dis Child*. 1988; Oct;63(10):1207-10
38. Alexander J, Borch-Johnsen B, Frey H et al. Risk Evaluation of Essential Trace Elements – essential versus toxic levels of intake. Nordic Council of Ministers, Nord 1995;18
39. Wolff J. Iodine goiter and the pharmacological effects of excess iodine. *Am J Med* 1969; 47:101-124
40. Roti E, Vagenakis G. Effect of excess iodide: clinical aspects. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The thyroid. A fundamental and clinical text*, 8th ed. Philadelphia, PA, Lippincott, 2000;316–329.
41. Sherwin J. Development of the regulatory mechanisms in the thyroid: failure of iodide to suppress iodide transport activity. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1982; 169:458–462.
42. Chanoine JP et al. Iodinated skin disinfectants in mothers at delivery and impairment of thyroid function in their breast-fed infants. In: Medeiros- Neto GA, Gaitan E, eds. *Frontier of thyroidology*. New York, NY, Plenum Press, 1986;1055–1060
43. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, et al. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake *Thyroid*. 2004 Dec;14(12):1077-83
44. Braverman LE. Adequate iodine intake—the good far outweighs the bad. *European Journal of Endocrinology*, 1998; 139:14–15.

Iron in pregnancy

Eva-Charlotte Ekström, PhD, Uppsala universitet, 2008

Background

Iron is an essential element and its quantitatively most important role in the body is transporting oxygen from the lungs to the tissues by haemoglobin. It has a similar function in the muscle tissue where the protein myoglobin has an oxygen binding function. In addition iron is also part of many enzymes with important roles in for example energy metabolism and DNA synthesis.

Iron requirements are largest during periods of rapid growth such as infancy and in adolescents. Menstrual losses of iron maintain a high requirement in women through their reproductive period. During pregnancy the requirement of iron is further increased due to the need to cater for both the developing foetus and additional maternal tissue. The high iron requirement in pregnancy has been recognized for a long time and resulted in international recommendations on routine prenatal iron supplementation already in the late 60's [1].

Iron balance

Despite the important role iron has in the body it may also produce negative effects and consequently iron homeostasis is tightly controlled. Excess iron cannot be excreted and iron status is regulated by intestinal absorption of dietary iron. Generally only a small proportion dietary iron is absorbed. Absorption is inversely related to iron status in adults and increased absorption is seen when iron stores are low [2]. In this way the regulatory mechanism aims to both compensate for low iron intake as well as protects against iron overload. There are two types of iron in the diet; haem iron that mostly is found in meat and non-haem iron found in plant derived food products such as grains and vegetables. The absorption of haem iron is less affected by iron status and usually 25 % is absorbed [3]. In the Nordic diet haem iron is estimated to contribute with 10 % of the dietary iron [4]. In contrast, the absorption of non-haem iron, the larger proportion of dietary iron is influenced by iron status and displays a large variation reflecting differences in iron status.

The absorption of non-haem iron is also influenced by the composition of the meals where ascorbic acid have been shown to increase and phytates, polyphenols and calcium to reduce absorption [4]. The effect of these enhancing and inhibiting factors appear to be most pronounced in studies of iron absorption from single test

meals while studies of whole diets and over time have found less or no effects of enhancers and inhibitors in individuals with normal iron status [4]. It has been proposed that an adaptation to a diet rich in inhibitors or enhancers is occurring in order to maintain iron homeostasis [5]. It has been estimated that 14 % of the iron in a typical Swedish diet is absorbed [3]

Indicators for assessing iron deficiency

Iron can be stored in the body mainly in form of ferritin in liver, spleen and bone marrow. Small amount of ferritin circulate in the blood and concentration of ferritin in sera (sFt) is the most commonly used indicator of iron status. It is generally agreed that it reflects the body storage of iron. A ferritin concentration of 60 ug/L corresponds to about 500 mg storage iron [6]. A ferritin concentration below 12 ug/L is indicative of depleted stores in children <5 years and <15 ug/L is the cut-off used in individuals 5 years or older [7]. For adult men and women concentration above 200 and 150 ug/L respectively are used as indicators of severe risk of iron overload. A concentration < 12 ug/L in adults have frequently been used to define iron depletion in research. An age specific cut off in infancy has been proposed, 20, 9 and 5 ug/L at age 4, 6 and 9 months respectively [8]. A draw back with the use of ferritin as an indicator of iron stores is that it is elevated during acute phases of infection and inflammation and can show high concentrations that may falsely be interpreted as normal iron status. A number of other indicators of iron status such as transferrin saturation, erythrocyte protoporphyrin and erythrocyte index are available but as these show a marked overlap between normal and iron deficient subjects it is impossible to identify a subject with mild iron deficiency using any single one of these indicators [9] and consequently their use in screening is not recommended.

When iron stores are depleted the erythropoiesis is affected resulting in lower concentrations of haemoglobin. Anaemia is defined when haemoglobin concentration has fallen below a decided cut off level; in non-pregnant women <120g/L [7]. The cut off is based on the distribution of haemoglobin concentration defining anaemia as < -2 standard deviations below the mean in the population [4]. Thus the relevance of the cut off level in terms of functional effects is hard to evaluate. While depleted iron stores will lead to anaemia other factors such as other micronutrient deficiencies, chronic infections and haematological disorders may also lead to anaemia regardless of iron status. Thus anaemia is not necessarily equal with iron deficiency. In pregnancy the use of haemoglobin concentration as an indicator of iron status is further complicated by the physiologic reduction in haemoglobin that occurs due to plasma volume expansion. To take this factor into consideration gestational age specific cut-offs to define anaemia in pregnancy has been developed. The reference range of haemoglobin was based on data aggregated from 4 European studies [10-13] of healthy and iron supplemented pregnant women [14]. Thus the existing anaemia cut off values in pregnancy are based on the assumption that iron supplementation is necessary for normal

haemo-globin development. The use of haemoglobin as an indicator of iron deficiency is even further complicated by the fact that haemoglobin concentration may be elevated due to insufficient plasma volume expansion masking existing iron deficiency anaemia. Prevalence of iron deficiency has been observed to increase in the upper range of haemoglobin distribution [15].

As iron deficiency and anaemia are two different conditions which do not completely overlap it is customary to categorize these conditions into *iron deficiency* (depleted iron stores but normal haemoglobin), *anaemia* (low haemoglobin but not depleted iron stores) and *iron deficiency anaemia* (both low haemoglobin and depleted iron stores).

Are there negative consequences of iron deficiency and anaemia in pregnancy?

In iron replete mothers no relation between maternal and cord sFt has been observed while infants born to both anaemic mothers and mother with iron deficiency without anaemia have been shown to have lower iron stores [16, 17]. In a Mexican study 14% of the cord blood sFt samples from iron deficient mothers indicated either depleted or reduced (sFt < 30 ug/L) foetal iron stores [17, 18].

A maternal sFt < 12 ug/L at delivery was proposed as a threshold below at which foetal iron stores are at risk of being deficient. Cord sFt is always higher than maternal sFt [16] indicating an active transport of iron across the placenta that may explain why still most of the infants were born with normal stores despite the majority of their mothers became iron deficient [17].

Maternal iron deficiency anaemia in the 1st trimester has been associated with insufficient weight gain in pregnancy, increased risk of low birth weight and preterm delivery [19]. Similarly has anaemia without iron deficiency in the first trimester been associated with poor weight gain [19] and preterm delivery [20]. Maternal iron deficiency anaemia in the 3rd trimester has been associated with an *decreased* risk of preterm delivery and anaemia [19].

The probably most important concern with maternal iron deficiency is that it may cause cognitive or behavioural deficits in the offspring. A review of the literature concludes that for iron deficiency anaemia these effects are consistently reported [21]. However, the evidence for effects of iron deficiency without anaemia is less clear but it appears likely that at least more subtle effects may occur [21].

In high income countries intrauterine growth restriction due to pre-existing or pregnancy induced maternal hypertension is a major contributing cause of perinatal iron deficiency [22] rather than maternal iron deficiency. Other contributing factors are maternal smoking, poorly controlled diabetes mellitus

during pregnancy and preterm birth. The common mechanism is a limited iron transport across the placenta. While it is rare that perinatal iron deficiency results in perinatal anaemia it hampers growth and function of several organ systems, including heart, brain, muscle, gastrointestinal and immune function [22]. It also appears that perinatal iron deficiency may have immediate and long term adverse effects on neurodevelopment [22].

Are there negative consequences of high iron stores and haemoglobin concentrations in pregnancy?

Both high concentration of ferritin and haemoglobin have been associated with poor pregnancy outcome. High haemoglobin concentrations (>131 g/L) in 1st and 2nd trimester has been associated with increased risk of small for gestational age at birth, preterm delivery, low birth weight and stillbirth [20, 23, 24]. Elevated concentrations of ferritin have been associated with preterm delivery, preeclampsia and gestational diabetes mellitus [19]. While a possible mechanism may be the increased oxidative stress that is observed at elevated (sFt >59 ug/L) ferritin levels it may also be that ferritin is elevated due to inflammation or due to insufficient plasma volume expansion. Thus, it is not possible to establish whether the complications were caused by elevated ferritin concentration or whether other factors caused both the complications and elevated ferritin levels.

Iron in pregnancy

Can iron need in pregnancy be meet by dietary iron?

It is widely stated that the iron requirement in pregnancy cannot be meet by dietary iron alone unless the woman has sufficient iron stores commonly described as about 500 mg [4, 25, 26]. The basis for this conclusion is calculations using estimates of iron requirements, dietary iron intake as well as proportion of the dietary iron that can be absorbed.

How much iron is required?

Commonly a factorial approach has been used in the estimation of the additional iron needed in pregnancy. Based on iron content of blood and tissue the iron required for growth of foetus and maternal tissue development has been estimated to be totally 1190 mg including blood loss occurring at delivery [27]. Due to absence of menstrual losses the requirement can be meet if an additional 1000 mg is accumulated in 2nd and 3rd trimester. After delivery the additional maternal red cell mass is contracted and iron is recycled and thus the net iron cost of a pregnancy has been estimated to 580 mg [27]. On top of this is basal iron requirement

of 0.8 mg/d [27]. Other estimations of iron cost in pregnancy has been made [25] but generates basically the same estimates.

There are different estimates on how much iron is required to be absorbed daily in pregnancy [25, 27, 28]. The differences can mostly be explained by time in gestation they refer to and the duration of the iron intake. Thus there are average estimates per day over pregnancy of 4,4 [25] or 3,7 mg per day [29] or 6 mg iron per day in second and third trimester [28] but in principle most estimates sums up to a cumulative amount of 1100-1200 mg iron.

Dietary iron intake

There is limited amount of information on dietary iron intake in pregnancy. But as it appears that women do not make major changes in their diet during pregnancy [30] data from non pregnant women can be used as estimates. Dietary iron intake is proportionally related to energy intake and the relatively low energy intake of women in high-income countries results in a low iron intake. Average dietary iron intake in Swedish women was reported to be 10.4 mg/d [31] while Danish women of reproductive age had somewhat lower iron intake with 9 mg per day [25].

Iron absorption in pregnancy

Iron absorption increases considerably during pregnancy. In un-supplemented women 7, 36 and 66 % of iron was reportedly absorbed in week 12, 24 and 36 of pregnancy respectively [32]. This can be compared with another study among iron supplemented women where only 12 % of iron was absorbed in the third trimester [33]. However, even in this group of women absorption was related to iron status. If the 3rd trimester iron stores were low (here $sFt \leq 30\mu\text{g/L}$) absorption was 12 % compared to women with larger iron stores (here $>30\mu\text{g/L}$) where absorption was 7 %. It thus appears that the increased absorption observed in pregnancy is due to decreasing iron stores.

Can dietary iron suffice in pregnancy?

The Nordic nutrition recommendation has estimated that the daily dietary iron amount required to meet the need of 50 % and 95 % of adult non-pregnant women are 9 mg/d and 19mg/d respectively [4]. The estimate is based on calculations assuming 15% absorption of dietary iron. No separate dietary recommendations are given for pregnant women as it is considered necessary with supplemental iron for some women to cover their requirement during pregnancy [4]. A dietary intake of 9 mg and absorption of 15 % produces an absorbed amount of 1.35 mg per day. The amount needed to be absorbed daily in 2nd and 3rd trimester of pregnancy has been estimated to 6 mg [28]. If 15 % absorption is assumed an unrealistic 40 mg of dietary iron is required. However, considering the up to 10 fold increase in absorption of dietary iron in pregnancy that has been reported

one may question whether the potential of dietary iron has been underestimated. If instead the reported absorption of 66 % in 3rd trimester [32] is assumed the absorbed amount would be 5.94 mg suggesting that dietary iron sufficiency is not completely unrealistic in pregnancy.

How common is iron deficiency?

Epidemiological studies among women in reproductive age have shown that iron deficiency (sFt < 15 µg/L) is present in 10 % of Danish women and iron deficiency anaemia in 2-4 % of them [34]. Only about 18 % have iron stores of at least 500 mg iron (sFt > 70 µg/L) that is estimated to be needed to cover the net iron cost of a pregnancy. A recent study in Norway showed somewhat lower figures of iron deficiency where 11 % of non pregnant women had sFt < 15 µg/L and 3 % had iron deficiency anaemia [35]. About 5 % had iron overload (sFt > 110 µg/L). In a Swedish study 21 % of women all aged 21 years had iron deficiency [36]. In a set of pregnant women attending antenatal care units in Stockholm the prevalence of iron deficiency was 10 % in early gestation with an increase to 58% towards end of pregnancy despite recommendations on iron supplements. The corresponding figures for anaemia were 1 % in early pregnancy and 7 % a month before delivery [37]. In another study in Umeå women enrolled three months postpartum had prevalence of iron deficiency and anaemia similar to early pregnancy, i.e. 12 % with iron deficiency and none with anaemia [38]. Other studies have suggested that iron status is not restored in the postpartum period [39]. In a Danish iron supplementation trial among pregnant women a high prevalence of iron deficiency (51 % sFt < 13) and anaemia (14 %) towards end of pregnancy was observed in the placebo group [40]. Two months postpartum iron deficiency was reduced to 10 % and anaemia to 5 %.

It is evident that a considerable proportion of pregnant women will develop iron deficiency and anaemia during pregnancy. The conditions are at least partially reversed in the post partum period. Limited information is available to what extent and at which degree of severity this will negatively influence the infant and how prevalent this is. As iron transport over the placental barrier uses an active mechanism the foetal iron supply is to certain extent protected despite limited maternal stores. Overt iron deficiency in the neonates is considered uncommon in uncomplicated pregnancies in Western societies [41].

Iron supplementation

Can iron supplementation prevent or treat some of the negative effects of iron deficiency?

The efficacy of routine iron supplementation in pregnancy has been the focus of Cochrane reviews where data from a large number of trials have been compared in a systematic way. The most recent review [42] report that there is sufficient evidence to support that iron supplementation in pregnancy may increase maternal iron stores at delivery, reduce prevalence of anaemia at term, increase maternal iron stores postpartum and produce higher ferritin levels in infants at 3 and 6 months. There was not sufficient evidence to conclude positive effect on low birth weight, birth weight, or infant haemoglobin concentration [42]

Thus there is not conclusive evidence for positive effect of iron supplementation beyond iron and haematological status. These effects may though be important enough as the reported cognitive and behavioural deficit due to maternal iron deficiency anaemia are difficult to reverse by iron supplementation in infancy [21]. However, even in women supplemented with 66mg iron daily as many as 30 % of the women had low (sFt<20) iron stores at term [43]. In Norway a study screened pregnant mothers in early pregnancy and recommended iron supplements to those without adequate iron store. Despite these recommendation 11% of the infants were born with sFt<76 ug/L [44] a level that has been suggestive of lower mental and psychomotor test scores.

Can iron supplementation produce some negative effects?

There is an increasing awareness that iron supplementation may produce adverse effects. The recent Cochrane review [42] suggests that haemoconcentration (haemoglobin >130 g/L) may occur due to daily iron supplementation. As high haemoglobin concentration at term is associated with low birth weight there are reasons for concern. Worries have also been expressed that iron supplementation may annul the normal haemodilution and produce pathological haemoglobin levels [20]. Research has shown that women taking iron supplements were more likely to be in the highest quintile of sFt distribution in end of pregnancy [19]. Being in this quintile increased the risk of gestational diabetes. The most commonly suggested mechanism for negative effects of high iron concentrations is oxidative stress. Ferritin concentrations exceeding 59 ug/L in early pregnancy has been suggested to increase the risk of oxidative stress [19]. There are already studies providing evidence that an increased oxidative stress may occur due to iron supplementation [19]. Furthermore, a recent placebo randomised trial demonstrated a higher prevalence of hypertensive disorder and small-for-gestation births among mother with initial high (>132 g/L) haemoglobin concentrations when provided with a supplement containing 50mg of iron [45].

The controversy in relation to functional effect of iron supplementation thus still continues. In these debates it is important to distinguish between the lack of impact and the lack of well designed studies addressing the issue [46]. Part of the problem is designing studies that evaluate biologic efficacy. Many studies do not have valid information on compliance and are thus not able to differentiate lack of compliance from lack of impact. The design of choice would be a randomised controlled trial but placebo controls are not an ethical option in particular in population where iron deficiency is prevalent and where one would expect to find a positive effect of the supplementation. In addition, also for ethical reasons women with lowest iron stores or haemoglobin concentration are commonly excluded from trials making the interpretation of results valid only in a limited range of iron status.

It is evident that there is an urgent need to establish functional efficacy of iron supplementation in pregnancy. These efforts should also consider adverse effects of iron supplementation and strive to find evidence to refute the possibility of adverse effects.

Current recommendations for iron supplementation in the Nordic countries

To my knowledge the most recent national guideline for iron supplementation in pregnancy in Sweden is from 1991 [47]. The recommendation includes iron supplementation to all pregnant women as it is considered that dietary iron will not be sufficient. Its initiation and the dose of iron recommended are based on assessment of haemoglobin in early pregnancy. It is judged that women with a haemoglobin >110 g/L most likely are not iron deficient and in line with requirements described by FAO [26] it is recommended that iron supplementation with 100 mg iron daily should be initiated in week 20-24 of pregnancy. Women who are identified as having iron deficiency anaemia should start iron supplementation immediately and the recommended dose is 200 mg iron daily. The practise of the recommendation appears to be limited. While a large proportion (79 %) of the senior obstetricians in charge (mödrahälsovårdsläkare) in Sweden reported that the national recommendation was used in her/his area, a significantly lower proportion (41 %) of midwives responsible for individual counselling recommended use of iron in accordance with the policy [48]. It appeared that most midwives practised a selective approach recommending iron supplements to women with lower haemoglobin concentrations. While adherence among pregnant women to the recommendation was low (28 %) a large proportion (85 %) of pregnant women did take some iron containing supplements.

In Norway a selective approach has been promoted. The guideline from 1995 [49] recommends early screening (before week 15) of ferritin concentration. Based on ferritin values iron supplementation should start immediately (if sFt < 20 ug/L) or in week 20 (if sFt 20-60 ug/L). Women with an initial sFt > 60 ug/L should not take iron supplements. The prescribed dose is 30-50 mg daily. In 2005 the

recommendation changed and instead of using ferritin for screening assessment of haemoglobin was recommended. This change has been criticized [49] as assessment of haemoglobin concentration can not be used to evaluate iron status. It also appears that cost of screening of ferritin is part of the rationale for changing the recommendation.

In Denmark there are two different recommendations [50]. While “Sundhedsstyrelsen” recommends routine supplementation with 50-70 mg iron daily to all women from week 20 a selective approach is recommended by “Födevarelsestyrelsen”. The difference in recommendations appears to include a concern for cost of screening [50]. The by Födevarelsestyrelsen suggested screening cut offs and advice are; no iron supplementation needed if sFt > 70 ug/L, a daily dose of 40 mg iron if sFt is 30-70 ug/L and daily doses of 70-100 mg iron if sFt < 30 ug/L.

The current WHO supported recommendation is supplementation of 60 mg iron (and 400 ug folic acid) daily from second half of pregnancy to all women [51].

Conclusions

The present Swedish recommendation is not according to current scientific understanding and needs to be revised. While it appears uncontroversial to use a selective approach whereby only women who have iron deficiency or are at risk of becoming iron deficient should be recommended to take iron supplements there are no solid evidence based criteria to use for screening neither is there solid evidence about appropriate dosing of iron. While awaiting for firm evidence it appears that the Norwegian recommendation of 1995 is best suited to be practised. Screening of iron status early in pregnancy using ferritin is needed as haemoglobin concentration is not a measure of iron status and may not act as an indicator to prevent foetal exposure to maternal iron deficiency. The cut offs and recommended doses are more conservative in the Norwegian recommendation in that lower dose of iron is prescribed and lower iron cut offs are used. A daily dose of 40 mg iron per day has been shown to prevent iron deficiency in pregnancy and postpartum in 90 % of Danish women if started in week 18 [52] and may be applied in Swedish women as well. Considering the risk of adverse effects of large amounts of iron, the change in absorption that occur as response to reduced iron status and the relative low iron requirement in early in pregnancy it is likely that a dose of 40 mg iron started early in pregnancy in women with identified iron deficiency would maximize the potential benefits as well as minimize the potential risks of iron supplementation. Maximum haemoglobin response has been demonstrated by relatively low total amount of iron [53] further supporting the use of 40 mg iron in iron deficient women. Possibly, non-haem iron supplements using ferric or ferrous salts may be the safest alternatives as the absorption of iron from these are more readily controlled by an individual's iron status.

Future work to establish efficacious and safe iron supplementation regimens need to consider the individual maternal iron status as well as address efficacy in terms of reduced risk of abnormal values both in the lower and upper end of distributions. The more iron in the stores is not necessarily the better.

References

1. WHO, *Conquest of deficiency diseases: Achievements and prospects*. Freedom From Hunger Campaign Basic study no 24. 1970, Geneva: World Health Organization.
2. Bothwell, T.H., et al., *Nutritional iron requirements and food iron absorption*. J Intern Med, 1989. **226**(5): p. 357-65.
3. Hallberg, L., et al., *Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans*. Am J Clin Nutr, 1991. **53**(1): p. 112-9.
4. NNR, *Nordic nutrition recommendations 2004*. 4 ed. 2004, Copenhagen: Nordic Council of Ministers.
5. Hunt, J.R. and Z.K. Roughead, *Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability*. Am J Clin Nutr, 2000. **71**(1): p. 94-102.
6. Sandstad, B. and B. Borch-Johnsen, *Serum ferritin and selective iron prophylaxis in pregnancy?* J Intern Med, 1996. **240**(1): p. 47-50.
7. WHO, *Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention, and control a guide for programme managers*. 2001, Geneva: World Health Organization.
8. Domellof, M., et al., *The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated*. J Nutr, 2002. **132**(12): p. 3680-6.
9. FAO/WHO. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition, 2nd edition 2004*. in *Joint FAO/WHO expert consultation on human vitamin and mineral requirements 1988*. Bangkok, Thailand: WHO.
10. Taylor, D.J., et al., *Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol, 1982. **89**(12): p. 1011-7.
11. Svanberg, B., et al., *Dietary iron absorption in pregnancy - a longitudinal study with repeated measurements of non-haeme iron absorption from whole diet*. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl, 1975(48): p. 43-68.
12. Sjöstedt, J., et al., *Oral iron prophylaxis during pregnancy: a comparative study on different dosage regimens*. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl, 1977. **60**: p. 3-9.
13. Puolakka, J., et al., *Serum ferritin in the diagnosis of anemia during pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl, 1980. **95**: p. 57-63.

14. CDC, *Center of Disease Control criteria for anemia in children and childbearing-aged women*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1989. **38**(22): p. 400-4.
15. Hyder, S.M., et al., *Anaemia and iron deficiency during pregnancy in rural Bangladesh*. Public Health Nutr, 2004. **7**(8): p. 1065-70.
16. Siddappa, A.M., et al., *The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations*. Neonatology, 2007. **92**(2): p. 73-82.
17. Jaime-Perez, J.C., J.L. Herrera-Garza, and D. Gomez-Almaguer, *Sub-optimal fetal iron acquisition under a maternal environment*. Arch Med Res, 2005. **36**(5): p. 598-602.
18. Siddappa, A.M., et al., *Iron deficiency alters auditory recognition memory in newborn infants of diabetic mothers*. Pediatr Res, 2004. **55**(6): p. 1034-41.
19. Scholl, T.O., *Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(5): p. 1218S-1222S.
20. Scanlon, K.S., et al., *High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age*. Obstet Gynecol, 2000. **96**(5 Pt 1): p. 741-8.
21. McCann, J. and B. Ames, *An overview of evidence for causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**: p. 931-45.
22. Rao, R. and M.K. Georgieff, *Iron in fetal and neonatal nutrition*. Semin Fetal Neonatal Med, 2007. **12**(1): p. 54-63.
23. Zhou, L.M., et al., *Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China*. Am J Epidemiol, 1998. **148**(10): p. 998-1006.
24. Stephansson, O., et al., *Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth*. Jama, 2000. **284**(20): p. 2611-7.
25. Milman, N., *Iron and pregnancy--a delicate balance*. Ann Hematol, 2006. **85**(9): p. 559-65.

26. FAO/WHO, *Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Report of a joint FAO/WHO expert consultation*. FAO Food and Nutrition Series No 23. 1988, Rome: Food and Agriculture Organization.
27. Bothwell, T.H., *Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them*. Am J Clin Nutr, 2000. **72**(1 Suppl): p. 257S-264S.
28. IOM, *Nutrition during pregnancy*. 1990, Washington DC: National Academy Press.
29. Borch-Iohnsen, B., et al., *Trenger vi nye retningslinjer for bruk av jerntilsudd i svangerskapet? (Need for new recommendations on iron supplementation during pregnancy?)*. Tidsskrift for Norske Laegeforening, 1993. **113**: p. 2414-2415.
30. Trygg, K., et al., *Do pregnant smokers eat differently from pregnant non-smokers?* Paediatr Perinat Epidemiol, 1995. **9**(3): p. 307-19.
31. Becker, W. and M. Pearson, *Riksmaten 1997-98. Kostvanor och näringsintag. Metod och resultatrapport*. 2002, Livsmedelsverket: Uppsala.
32. Barrett, J.F., et al., *Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy*. Bmj, 1994. **309**(6947): p. 79-82.
33. O'Brien, K.O., et al., *Influence of prenatal iron and zinc supplements on supplemental iron absorption, red blood cell iron incorporation, and iron status in pregnant Peruvian women*. Am J Clin Nutr, 1999. **69**(3): p. 509-15.
34. Milman, N., J. Clausen, and K.E. Byg, *Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation*. Ann Hematol, 1998. **77**(1-2): p. 13-9.
35. Borch-Iohnsen, B., B. Sandstad, and A. Asberg, *Iron status among 3005 women aged 20-55 years in Central Norway: the Nord-Trøndelag Health Study (the HUNT study)*. Scand J Clin Lab Invest, 2005. **65**(1): p. 45-54.
36. Samuelson, G., et al., *Serum ferritin and transferrin receptor concentrations during the transition from adolescence to adulthood in a healthy Swedish population*. Acta Paediatr, 2003. **92**(1): p. 5-11.
37. Åkesson, A., et al., *Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy*. Am J Clin Nutr, 1998. **68**(6): p. 1241-6.
38. Domellof, M., et al., *Iron, zinc, and copper concentrations in breast milk are independent of maternal mineral status*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**(1): p. 111-5.

39. Åkesson, A., et al., *Soluble transferrin receptor: longitudinal assessment from pregnancy to postlactation*. *Obstet Gynecol*, 2002. **99**(2): p. 260-6.
40. Milman, N., et al., *Serum erythropoietin during normal pregnancy: relationship to hemoglobin and iron status markers and impact of iron supplementation in a longitudinal, placebo-controlled study on 118 women*. *Int J Hematol*, 1997. **66**(2): p. 159-68.
41. Milman, N., *Iron prophylaxis in pregnancy--general or individual and in which dose?* *Ann Hematol*, 2006. **85**(12): p. 821-8.
42. Pena-Roses, J. and F. Viteri, *Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy (review)*, in *Cochrane database of systematic reviews issue 3*. 2006.
43. Milman, N., A.O. Agger, and O.J. Nielsen, *Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and newborn infants. Effect of iron supplementation in normal pregnancy*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1994. **73**(3): p. 200-4.
44. Hay, G., et al., *Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborns and their associations with iron status during the first 2 y of life*. *Am J Clin Nutr*, 2007. **86**(1): p. 64-73.
45. Ziaei, S., et al., *A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin ≥ 13.2 g/dL*. *BJOG*, 2007. **114**: p. 684-88.
46. Ekström, E., *Supplementation for nutritional anemias*, in *Nutritional anemia*, U. Ramakrishnan, Editor. 2001, CRC Press LLC: Washington DC.
47. SFOG, *Halso-övervakning vid normal graviditet (Routine antenatal care)*. ARG rapport, 1991. **21**: p. 37-38.
48. Wullf, M. and E. Ekström, *Iron supplementation during pregnancy in Sweden: to what extent is the national recommendation followed?* *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003. **82**: p. 628-35.
49. Borch-Iohnsen, B., *Bør gravide kvinner ta jerntilskudd?* *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2006. **126**(16): p. 2133-5.
50. Ernaeringsrådet, *Kost til gravide. Det videnskabelige grundlag for råd om kost i forbindelse med graviditet*, Ernaeringsrådet, Editor. 2005: Søborg.

51. INACG/WHO/UNICEF, *Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia*, ed. R. Stolfus and M. Dreyfuss. 1998, Washington DC: ILSI Press.

52. Milman, N., et al., *Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose- response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2005. **84**(3):p. 238-47.

53. Ekström, E., et al., *Efficacy and trial effectiveness of weekly and daily iron supplementation among pregnant women in rural Bangladesh: Disentangling the issues*. Am J Clin Nutr, 2002. **76**:p. 1392-1400.

1. Algtoxiner i avsaltat dricksvatten.
2. Nationellt tillsynsprojekt 2006 om livsmedelsmärkning.
3. Indikatorer för bra matvanor av W Becker.
4. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, januari 2007 av C Normark och K Mykkänen.
5. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N-39 by L Merino and M Åström.
6. Nutrient Analysis of Dairy Foods and Vegetarian Dishes by M Arnemo, M Arnemo, S Johansson, L Jorhem, I Mattisson, S Wretling and C Åstrand.
7. Proficiency Testing – Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T:14 by C Åstrand and L Jorhem.
8. Riskprofil: Yersinia enterocolitica av S Thisted Lambertz.
9. Riskvärdering av persistenta klorerade och bromerade miljöföroreningar i livsmedel av E Ankarberg, M A, G Concha, P O Darnerud, A Glynn, S Lignell och A Törnkvist.
10. Riskvärdering av metylkvicksilver i fisk av K Petersson-Grawé, G Concha och E Ankarberg.
11. Risk assessment of non-developmental health effects of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls in food by A Hanberg, M Öberg, S Sand, P O Darnerud and A Glynn.
12. Fiskkonsumtion – risk och nytta av W Becker, P O Darnerud och K Petersson-Grawé.
13. Riksprojekt 2006 – Mögel och mykotoxiner av P Johnsson och A M Thim.
14. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, April 2007 av C Normark och K Mykkänen.
15. Rapportering av livsmedelskontrollen 2006 av Doris Rosling.
16. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Dricksvatten 2007:1, mars av T Šlapokas och C Gunnarsson.
17. Rapportering av dricksvattenkontrollen 2006 av D Rosling.
18. Kontroll av rests substanser i levande djur och animaliska livsmedel; Resultat 2006 av I Nordlander, H Green och I Nilsson.
19. Lead Extracted from Ceramics under Household Conditions by L Jorhem, P Fjeldal, B Sundström and K Svensson.
20. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N-40 by L Merino and M Åström.
21. Proficiency Testing – Food Chemistry, Vitamins in Foods, Round V-5 by H S Strandler and A Staffas.
22. Proficiency Testing – Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T-15 by C Åstrand and L Jorhem.
23. Fördjupad kartläggning av bekämpningsmedelsrester i färska ekologiska frukter och grönsaker 2006-2007 – slutrapport av P Bergkvist, L Wallin, A Andersson, A Strömberg, M Pearson och A Önell.
24. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Dricksvatten 2007:2 september av T Šlapokas och C Gunnarsson.
25. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, oktober 2007 av C Normark och K Mykkänen.

1. Mikroprofil Nötkreatur. Kartläggning av mikroorganismer på slaktkroppar av M Lindblad.
2. Mögel och mykotoxiner i ris – fokus på basmati och råris av E Fredlund och A M Thim.
3. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, januari 2008 av C Normark och K Mykkänen.
4. The Swedish Monitoring of Pesticide Residues in Food of Plant Origin: 2006, EC and National Report by A Andersson, G Jansson and A Jansson.
5. The Swedish Monitoring of Pesticide Residues in Food of Plant Origin: 2007, EC and National Report by A Andersson, G Jansson and A Jansson.
6. Rapportering av livsmedelskontrollen 2007 av Doris Rosling.
7. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N 41 by L Merino.
8. Proficiency Testing – Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T-16 by C Åstrand and L Jorhem.
9. På väg mot miljöanpassade kostråd. Vetenskapligt underlag inför miljökonsekvensanalysen av Livsmedelsverket kostråd av C Lagerberg Fogelberg.
10. På väg mot miljöanpassade kostråd – delrapport fisk – av F Ziegler.
11. Rapportering av dricksvattenkontrollen 2007 av D Rosling.
12. Riksprojekt 2007 – Kvicksilver i saluhållen fisk.
13. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Dricksvatten 2008:1, mars av T Šlapokas, C Gunnarsson och A Jentzen.
14. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, april 2008 av C Normark, M Olsson och I Tillander.
15. Är dagens mat näringsfattig? En kritisk granskning av näringsförändringar i vegetabilier över tiden av I Mattisson, C Andersson, W Becker, H S Strandler, A Strömberg och S Wretling.
16. Salt i lunchrätter i Jönköpings län – Resultat från analysprojekt i 8 kommuner hösten 2007 av W Becker.
17. Fett och fettsyror i den svenska kosten i – Analyser av Matkorgar inköpta 2005 av W Becker, M Haglund och S Wretling.
18. Älgekött – analys av näringsämnen av M Arnemo, I Mattisson, A Staffas och H S Strandler.
19. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N 41 by L Merino and M Åström.
20. Bly och kadmium i vegetabilier odlade kring Rönnskärsverken, Skelleftehamn 2006
21. Revidering av Matmallen av E Amcoff och H Enghardt Barbieri.
22. Proficiency Testing – Food Chemistry, Vitamins in Food, Round V-6 by H S Strandler and A Staffas.
23. Proficiency Testing – Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T-17 by C Åstrand and Lars Jorhem.
24. Rapport från GMO-projektet 2008. Undersökning av GMO-livsmedel – förekomst, spårbarhet och märkning av Z Kurowska.
25. Energi och vikt vid graviditet och amning – Vetenskapligt underlag inför revideringen av Livsmedelsverkts kostråd för gravida och ammande.
26. Näringsämnen vid graviditet och amning – Vetenskapligt underlag inför revideringen av Livsmedelsverkts kostråd för gravida och ammande.

