

Nationella riktlinjer:

**Järntillskott till prematurfödda barn och
barn med låg födelsevikt**

Staffan Berglund och Magnus Domellöf
Umeå Universitet, Institutionen för klinisk vetenskap, Pediatrik

På Uppdrag av Svenska Barnläkarföreningen och Svensk förening för Neonatologi

Innehållsförteckning

Inledning	3
Rekommendation om järntillskott	4
<i>Vilka barn ska behandlas</i>	4
<i>Vem ansvarar för behandling</i>	4
<i>Preparatval</i>	4
<i>Behandlingsperiod</i>	4
<i>Rekommenderad dos</i>	4
<i>Särskilda omständigheter</i>	4
Bakgrund och rådande evidens	5
Järnbristens effekter	5
För och nackdelar med järntillskott.....	5
Riskgrupper i Sverige.....	6
Järnbrist hos barn med låg födelsevikt	7
<i>Patofysiologi</i>	7
<i>Vetenskap och beprövad erfarenhet</i>	7
<i>Dosering av tillskott</i>	7
<i>Duration</i>	8
<i>Marginellt låg födelsevikt</i>	8
<i>Långsiktiga effekter</i>	8
Sammanfattning och förslag till svensk tillämpning	9
Referenser	10

Inledning

Att förebygga och behandla järnbrist har tilldelats hög prioritet i de internationella samfunden, då det är associerat med försämrad neuropsykologisk utveckling och tros bidra stort till ohälsa i världen.¹⁻³ På grund av snabb tillväxt är barn, särskilt de allra minsta, en stor riskgrupp för järnbrist. Det är särskilt allvarligt då det är just bland små barn som konsekvenserna av bristtillståndet är som allvarligast.

I den utvecklade delen av världen är järnbristanemi ett sällan förekommande tillstånd bland friska, normalviktiga barn och förebyggande järntillskott rekommenderas inte för hela populationen. Dessutom har järntillskott, givet till de som ej har behovet, associerats med negativa effekter på såväl tillväxt som neurologisk utveckling. Istället rekommenderas järntillskott bara för riskgrupper, i första hand förebyggande och med väl avvägd dos och duration. I Sverige är barn med låg födelsevikt den viktigaste riskgruppen för järnbrist. Dessa barn har klart ökad risk för uttömda järndepåer redan under de första levnadsmånaderna och rekommenderas därför järntillskott redan från 1-2 månaders ålder. Det vetenskapliga stödet för dessa rekommendationer har dock länge varit begränsat med följderna att rutiner och vårdprogram kraftigt skiljt sig åt, både i jämförelse med likvärdiga länder men också inom landet. Efter en större svensk randomiserad studie finns sedan ett par år dock bättre underlag för nationella rekommendationer, särskilt kring den många gånger bortglömda gruppen barn med marginellt låg födelsevikt (2000-2500g).

Dessa nationella riktlinjer syftar att ge svenska lågviktiga och prematurfödda barn ett mer likvärdigt omhändertagande i frågan om järntillskott samt att sammanfatta den rådande evidensen kring järnbrist och järntillskott i denna stora heterogena grupp av barn.

Rekommendation om järntillskott

Vilka barn ska behandlas

Alla prematurfödda och fullgångna barn med **födelsevikt under 2500g** bör erbjudas järntillskott.

Vem ansvarar för behandling

Ansvaret för att förskriva tillskott bör i respektive landsting anpassas efter rådande lokala rutiner och organisation och fördelas lämpligen mellan utskrivande BB-läkare, BVC-läkare och i förekommande fall ansvarig läkare vid inläggande vård på neonatalavdelning.

Preparatval

I Sverige finns idag endast ett preparat med oral flytande beredning: **Niferex 30 mg/ml (1.5 mg/droppe)**. Läkemedlet kan köpas receptfritt men för korrekt dosering rekommenderas att recept utfärdas.

Behandlingsperiod

Födelsevikt	Start profylax	Avslut profylax	(Obs! Postnatal ålder)
< 1500 g	2-4 veckor ¹	12 månader	¹ Förutsätter huvudsakligen enteral nutrition
> 1500 g	6 veckor	6 månader	

Rekommenderad dos

Niferex doseras enklast genom antal droppar och en medeldos av ca 2 mg/kg/dygn fördelat på två doser bör eftersträvas. För att förenkla administrering och instruktioner rekommenderas följande stegvisa upptrappning, **baserad på aktuell vikt:**

Aktuell vikt	Rekommenderad daglig dos	Motsvarar
< 750 g:	1 dr (= 1.5 mg/dygn)	≥ 2 mg/kg/dygn
750-1500 g:	1+1 dr (= 3 mg/dygn)	4 – 2 mg/kg/dygn
1500-4000 g:	2+2 dr (= 6 mg/dygn)	4 – 1.5 mg/kg/dygn
>4000 g:	3+3 dr (= 9 mg/dygn)	≤ 2.3 mg/kg/dygn

Förslag på recepttext vid utskrivning av barn med födelsevikt > 1500 g:

"2 droppar morgon och kväll från 6 veckors ålder. Öka till 3 droppar morgon och kväll när barnet passerat 4 kg och sluta helt vid 6 månader. Om barnet huvudsakligen äter ersättning halveras dosen."

Särskilda omständigheter

Barn som fått blodtransfusion:

Om patienten har **s-Ferritin > 350 µg/L**, bör man **avvakta** med järnprofylax och istället följa s-Ferritin en gång i veckan.

Barn som får formula eller berikning:

För barn som huvudsakligen ges järnberikad ersättning eller bröstmjolk med järninnehållande bröstmjölksberikning, kan dosen järntillskott minskas, **lämpligen till hälften** (t.ex varannan dag eller enbart morgondos).

Kontroller

Välmående barn med profylaktiskt järntillskott behöver inte följas med provtagning avseende järnstatus.

Bakgrund och rådande evidens

Järnbristens effekter

Järn är ett essentiellt mineral i alla kroppens celler och människan har ca 50 mg järn per kilo kroppsvikt. Det mesta av detta järn åtgår till uppbyggnad av hemoglobin och myoglobin, med huvuduppgiften att delta i syretransport. Av denna anledning jämsställs ofta järnbrist med järnbristanemi. En annan, emellanåt stor andel av järnet, finns i lager i bland annat makrofager och leverceller, bundet till ferritin. Detta möjliggör en viss variation i intag och förlust av järn, eftersom lagren kan användas som ”buffert”.

Men utöver hemoglobin-, myoglobin- och ferritinbundet järn, finns järn också i en rad andra viktiga proteiner, nödvändiga för fungerande tillväxt och metabolism i kroppens alla vävnader. Denna lilla s.k. vävnadsbundna andel utgör endast ett par procent av allt kroppens järn, men är helt essentiell, inte minst för centrala nervsystemet.⁴ Flertalet djurmodeller har visat att järnbrist försämrar såväl cellmetabolism, som tillväxt och myelinisering av nervcellerna i hjärnan. Följden blir både akuta och irreversibla skador med neuropsykologiska symtom såsom beteendestörning och försämrad kognition.⁵ De senaste åren har man också påvisat att dessa negativa effekter kan ses även vid isolerad järnbrist utan påverkat Hb.⁶

Studier på människor är svårare, då järntillgången i hjärnan är svår att mäta, men det finns en rad case-control-baserade studier som påvisat ett samband mellan järnbristanemi och försämrad neuropsykologisk funktion. Nyfödda barn med järnbristanemi har sämre interaktion med föräldrar, långsammare motorisk utveckling, presterar sämre i vissa kognitiva tester samt har ökad andel beteendeproblem.⁶ Flera av dessa studier är väl designade och kontrollerade för eventuella psykosociala bakgrundsfaktorer. I en andel av dessa studier har man också gjort uppföljningar på barnen långt efter att järnbristen har återställts. Det har då i flera fall visat sig att det finns kvarstående neurologiska nedsättningar hos de som tidigare haft järnbrist, något som tolkats som irreversibla skador på den växande hjärnan.⁷

För och nackdelar med järntillskott

Järntillskott kan ges både profylaktiskt och som behandling vid konstaterad järnbrist. I båda fallen har man i studier påvisat kortsiktigt positiv effekt på järnstatus. Vad gäller effekter på neuropsykologisk utveckling är resultaten väldigt skiftande beroende på studiedesign. I de randomiserade behandlingsstudier som gjorts på barn har man påvisat en positiv effekt på kognitiv utveckling, en effekt som dock är osäker hos de allra minsta barnen.⁸ Eftersom det saknas säkra definitioner och lab-markörer för tidig järnbrist, särskilt hos nyfödda, är det svårt att hitta barn med järnbrist innan denna gett en tydligt påvisbar anemi. En möjlig förklaring till utebliven effekt av behandlingsinterventioner kan därför vara att irreversibla skador på den växande hjärnan redan uppstått.

Profylaktiska interventioner är svårare att studera då det kräver stort antal deltagare för att påvisa signifikanta effekter, särskilt om syftet är att se långsiktiga sådana. I två nyligen publicerade metaanalyser rörande profylaktiskt järntillskott för normalviktiga och fullgångna barn konstaterades att det finns en positiv effekt på psykomotorisk utveckling när tillskott getts till riskgrupper, men att underlag saknas för att dra slutsatser kring effekter på kognition och beteende.⁹⁻¹⁰

Vid ställningstagande för profylaktisk intervention måste eventuella negativa effekter beaktas. Järn kan med sin oxidativa förmåga vara celltoxiskt och riskerna med järnöverskott måste noga övervägas. Minst fem randomiserade profylaktiska interventionsstudier har påvisat en negativ effekt av järntillskott. Tre av dessa gav en sämre tillväxt, en påvisade ökad risk för malariainfektion och en nyligen publicerad studie från Chile påvisade sämre kognitiv utveckling hos barn som randomiserats till en hög andel järn i formula från 6-12 månaders ålder.¹¹ Gemensamt för de studier som påvisat negativa effekter är att dessa förekommit hos barn som vid studiestart haft normalt järnstatus eller Hb. Slutsatsen från detta är att det kan finnas risker med att ge järntillskott till grupper där risken för järnbrist är låg och att profylaktisk intervention bara ska föreslås till grupper med ökad risk att utveckla järnbrist. Även bland barn med låg födelsevikt har misstänkt negativa effekter av järntillskott föreslagits. I en studie av 58 barn med födelsevikt < 2500g påvisades ökad nivå av glutathion-peroxidase, en markör för oxidativ stress, hos barn som fått formula med högt järninnehåll (20.7 mg/L) i jämförelse med en grupp som fått normalt berikad formula (13.4 mg/L). Gruppen med högre järnintag hade också ökad andel infektioner.¹²

Riskgrupper i Sverige

Det nyfödda barnet har en total tillgång av järn, motsvarande ca 75 mg/kg. Detta järn finns till stor del bundet till hemoglobin och endast en mindre andel som lager. Efter födsel, då syrgastrycket ökar sjunker hastigt produktionen av hemoglobin och järn omfördelas från hemoglobin till ett ferritinbundet lager. Detta speglas av ett raskt sjunkande Hb efter födseln till ett värde på ca 100-120 g/L vid 6 veckors ålder. Den frigjorda andelen järn, tillsammans med det medfödda lagret hos nyfödda barn, räcker hos det fullgångna, normalviktiga barnet sedan till för att förse den expanderande blodvolymen och övrig vävnad med järn. Ungefär när kroppsvikten fördubblats beräknas det medfödda järnet ta slut och behovet av externt tillfört järn blir raskt nödvändigt. Detta inträffar vid omkring 6 månaders ålder.

Det har debatterats huruvida friska normalviktiga barn som exklusivt ammas behöver järntillskott under sitt första levnadshalvår. Motivet till detta skulle vara att bröstmjolk innehåller väldigt lite järn och risken för uttömda järndepåer föreligger vid 4-6 månaders ålder när barnet närmar sig fördubblad födelsevikt och fortfarande inte har någon stor andel järn i kosten. I en större randomiserad studie av järntillskott för barn med exklusiv amning upp till sex månaders ålder har vi emellertid visat att normalviktiga, fullgångna svenska barn inte drar nytta av järntillskott före eller under tillvänjning med mat.¹³ Istället kan det i vissa grupper få negativ effekt på tillväxten.¹⁴ Den svenska rekommendationen är därför att alla normalviktiga, fullgångna barn från sex månaders ålder ska ges en järnrik tillvänjningskost motsvarande ca 8 mg järn per dag. Däremot är barn som enbart ammas under det andra levnadshalvåret en riskgrupp som bör ges särskild uppmärksamhet, förslagsvis med förbättrade kostråd. En annan svensk riskgrupp är barn som på grund av missuppfattningar eller kulturkrockar föds upp på stora mängder vanlig komjölk.

Dessa kostrelaterade riskgrupper är i sammanhanget små. Istället är den viktigaste riskgruppen i Sverige och andra länder med god nutritionell standard, barn med låg födelsevikt.

Järnbrist hos barn med låg födelsevikt

Patofysiologi

Barn med låg födelsevikt har lägre depåer av järn vid födseln. Även lågviktiga och prematurt födda barn har en initial fas av omfördelning från hemoglobinbundet järn till lager under de första levnadsveckorna. Denna tidiga anemifas är många gånger kraftigare hos prematura och kan leda till en behandlingskrävande så kallad prematuritets-anemi. När denna initiala anemi hävts, med eller utan behandling, inträder precis som för normalviktiga, en fas av omfördelning från lager till expanderande vävnad. Lågviktiga barn växer proportionellt sett hastigare under första levnadstiden och tidpunkten för fördubblad vikt kommer att inträffa tidigare. Detta, i kombination med lägre startdepåer gör att den teoretiskt beräknade tidpunkten för järnbrist kan inträda redan vid 2-4 månaders ålder. Tidpunkten påverkas av faktorer såsom födelsevikt, initiala järndepåer och framför allt av tillväxthastighet. Detta teoretiska resonemang går att tillämpa på såväl prematura lågviktiga som fullgångna barn med för ålder låg födelsevikt (SGA).¹⁵

Utöver det förväntade behovet till följd av tillväxt tillkommer ytterligare behov av järn för barn som utsätts för upprepad blodprovstagning. Valet av behandling mot en eventuell prematuritetsanemi kan också få stor betydelse för barnets totala tillgång på järn, eftersom en blodtransfusion tillför järn utifrån medan behandling med EPO snarare ökar behovet.

Vetenskap och beprövad erfarenhet

Det finns sedan länge klinisk erfarenhet som bekräftar det faktum att låg födelsevikt medför risk för tidig järnbristanemi. De första randomiserade studierna genomfördes på 50- och 60-talet och påvisade en tydlig effekt på förbättrat järn- och blodstatus vid 6 och 12 månaders ålder hos barn som fått järntillskott som intramuskulär injektion eller tillskott under de första levnadsmånaderna.¹⁶⁻¹⁸ Däremot är tillgången på modern vetenskaplig evidens mer sparsam, framför allt när det gäller att besvara frågor om vilka doser, administrationsätt och duration som ska tillämpas samt vilka grupper av lågviktiga som berörs. Framför allt har det länge saknats evidens för de långsiktiga effekterna av järntillskott. Vi har nyligen genomfört en svensk studie där 285 barn med endast marginellt låg födelsevikt (2000-2500g) randomiserats till två olika doser järntillskott (1 respektive 2 mg/kg/dygn) respektive placebo. Studien har gett ökat vetenskapligt stöd för rekommendationer.¹⁹

Under 2012 publicerades två meta-analyser i ämnet. Båda konstaterade att järntillskott förbättrar järnstatus men att underlaget för att bedöma långsiktiga effekter är för tunt. Den svenska studiens långtidsuppföljning var inte publicerad vid tidpunkten för dessa metaanalyser.²⁰⁻²¹

Dosering av tillskott

Det egentliga behovet av järntillskott hos lågviktiga nyfödda beror av en rad faktorer såsom absorptionsfraktion, administrationsätt, födelsevikt och tillväxthastighet. Om sådana faktorer antas kan ett teoretiskt resonemang tillämpas när dosen av järntillskott beräknas. Sådana beräkningar ger ett föreslaget behov av järntillskott i storleksordningen 1-4 mg/kg/dygn, förutsatt en absorptionsfraktion av ca 10-20 %. Med tanke på det smala terapeutiska fönstret som föreslagits bör dock sådana resonemang bekräftas i studier. Lundström visade på 70-talet att en intervention med 2 mg/kg/dygn givet som orala

droppar från 2 veckors ålder minskade risken för anemi vid 6 månaders ålder från 77 till 0 %.²² Studien baserades på 177 barn med födelsevikt mellan 1000-2000g och har i decennier haft stort genomslag på rådande rekommendationer. Friel jämförde hos formula-uppfödda barn två olika doser av berikning och konstaterade att ett intag av 3-6 mg/kg/dygn jämfört med 2-3 mg/kg/dygn inte förbättrade blodstatus vid 12 månaders ålder hos barn med födelsevikt < 2500g.¹² I den svenska studien sågs ingen signifikant skillnad i järnstatus mellan de som fått 1 respektive 2 mg järn/kg/dygn även om den högre dosen mer tydligt sänkte andelen järnbrist och järnbristanemi på ett dosberoende sätt.²³

Duration

De flesta studier har haft en endpoint vid sex eller 12 månaders ålder och inga studier har jämfört olika bortre tidsgränser för tillskott. En studie jämförde däremot två olika starttidpunkter och såg en minskad andel blodtransfusioner och lägre andel järnbrist hos barn < 1300g som fått påbörja järntillskott redan vid tolererad enteral nutrition jämfört med vid 61 dagars ålder.²⁴ Andra likande studier har inte kunnat påvisa någon effekt av tidigareläggande.²⁵ Inga negativa effekter har rapporterats vid tidigareläggning för de med låg födelsevikt, men den rådande uppfattningen är att järntillskott inte bör ges de första levnadsveckorna.

Marginellt låg födelsevikt

Drygt hälften av alla svenska barn med låg födelsevikt har endast en marginellt låg vikt (2000-2500g). Dessa barn är en många gånger välmående grupp av måttligt underburna eller fullgångna tillväxthämmade barn. Rutinerna för järntillskott hos dessa har skilt sig kraftigt åt både internationellt men också mellan svenska sjukhus. De få studier som finns har ofta fokuserat på mindre barn (< 2000g), eller en blandad kohort.

I den nyligen publicerade svenska studien kunde vi påvisa att även marginellt lågviktiga barn har ökad risk för järnbrist. Andelen med järnbrist respektive järnbristanemi var hos barn som fått placebo 36 respektive 10 % att jämföra med 10 respektive 0 % hos de som fått 2 mg/kg/dygn från 6 veckor till 6 månaders ålder. Inga biverkningar eller negativa effekter på morbiditet och tillväxt kunde ses.²³

Långsiktiga effekter

Med tanke på den potentiellt allvarliga risken för biverkningar eller negativa effekter av en onödigt stor dos järntillskott som påvisats hos fullgångna normalviktiga barn är behovet av långtidsuppföljning stort. Endast en av de tidigare rapporterade järntillskott-studierna har följt upp effekten i förskoleåldern. I denna studerades de kognitiva effekterna vid 5 års ålder av att starta med järntillskott så snart enteral nutrition tolererats jämfört med vid 61 dagars ålder (ovan beskriven Franz). Intressant nog sågs vid 5 års ålder en trend av förbättrad kognitiv och psykomotorisk utveckling hos barn som fått järntillskott tidigare.²⁶

I den svenska studien av marginellt lågviktiga barn har vi nyligen visat att de som fick järntillskott från 6 veckor till 6 månaders ålder, oavsett dos, hade en lägre andel beteendeproblem vid 3.5 års ålder jämfört med placebo. Andelen sjönk till en nivå motsvarande normalviktiga, fullgångna barn, vilket antyder att järnbrist kan vara en viktig bidragande miljöfaktor för ökade andel ADHD-liknande problem hos barn med låg födelsevikt.²⁷

Sammanfattning och förslag till svensk tillämpning

På grund av proportionellt sett snabbare tillväxt i kombination med lägre depåer av järn vid födseln bör järntillskott erbjudas alla lågviktiga barn < 2500g, alla från de extremt förtidigt födda barnen på våra neonatalavdelningar till de relativt välmående lätt prematurfödda eller fullgångna barnen med marginellt låg födelsevikt (2000-2500g). Syftet är att förebygga tidig järnbrist och järnbristanemi vilket är associerat med försämrad neuropsykologisk utveckling. Från en svensk studie finns nu också stöd för att järntillskott under första levnadshalvåret inte bara förbättrar järnstatus utan också ger minskad andel beteendeproblem i förskoleåldern, ett fynd som stöds av flertalet case-kontrollstudier gjorda på fullgångna normalviktiga barn och understryker vikten av att förebygga järnbrist hos riskgrupper.

Preventionen bör inledas senast vid 6 veckors ålder. För barn med födelsevikt < 1500 g bör om enteral nutrition är väl etablerad, en tidigareläggning av profylax till 2- 4 veckors postnatal ålder användas eftersom de förväntas tidigare komma in i stadium av uttömda järndepåer och minst en studie har påvisad positiv effekt på neurologiska långtidsutfall. Behandlingsstart ska inte styras av laboratorievariabler (ex Hb eller järnstatus) då syftet är att förebygga järnbrist även i milt stadium. Undantag är tecken på järnöverskott. Barn som fått upprepade blodtransfusioner, dvs många av de extremt underburna barnen, riskerar att få ett överskott av järn i kroppen. Därför bör s-Ferritin kontrolleras innan behandling med järnprofylax inleds. Om patienten har s-Ferritin > 350 µg/L, bör man avvakta med järnprofylax och istället följa s-Ferritin en gång i veckan. Denna gräns är baserad på den övre normalgränsen för s-Ferritin hos ett nyfött, fullgånget barn.

Järntillskott under kortare period än 6 månaders ålder är inte testat i studier och det saknas underlag för när interventionen kan avslutas. En prevention fram till barnet är 6 månader bedöms tillräcklig för alla svenska barn med födelsevikt > 1500g. Med hänsyn till korrigerad ålder hos de extremt förtidigt födda barnen finns dock anledning att för dessa förlänga interventionen till en ålder av 12 månader.

Få studier har jämfört doser och det finns ingen visad ytterligare positiv effekt med tillskott motsvarande mer än 2 mg/kg/dygn. Riskerna mer järnöverskott måste beaktas och eventuellt kan ännu lägre dos accepteras. En måldos om 2 mg/kg/dygn bedöms bäst motsvara den evidens som finns. Efter uppnådd vikt på ca 5 kg kan man dock successivt låta barnen "växa ur" dosen, då det vetenskapliga stödet för järntillskott under andra levnadshalvåret är mer sparsamt.

Svensk formula (modersmjölksersättning) är berikad med en högre andel järntillskott (3-12 mg/L) än motsvarande innehåll i bröstmjolk (0.3 mg/L). Detta innebär att formulauppfödda barn får adderat järntillskott från kosten motsvarande ca 0.4 – 1.8 mg/kg/dygn. Till små prematurfödda barn används ofta berikad bröstmjolk och man bör då observera att en del bröstmjölksberikningar innehåller rikligt med järn (motsvarande fulldos järntillskott) medan andra inte innehåller något järn. Vi föreslår därför att barn som under längre eller kortare period ges formula som stöd till amning kan fortsätta med ovan rekommenderat tillskott. Det gäller även efter introduktion av järnberikade barnmatsprodukter efter 4 månaders ålder. Däremot bör man om kosten huvudsakligen (> 50 %) består av formula, sänka dosen till hälften. Det kan göras genom dosering varannan dag eller att man endast ger en dos/dygn.

Referenser

1. Walker SP, Wachs TD, Grantham-McGregor S, Black MM, Nelson CA, Huffman SL, et al. Inequality in early childhood: risk and protective factors for early child development. *Lancet*. 2011; 378(9799):1325-1338.
2. Iron deficiency anaemia: Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001.
3. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization; 2008.
4. Crichton RR. *Iron Metabolism - From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences*. Chichester: Wiley; 2009.
5. Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr*. 2008; 138(12):2534-2536.
6. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol*. 2006; 13(3):158-165.
7. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev*. 2006; 64(5 Pt 2):S34-S43; discussion S72-S91.
8. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr*. 2005; 8(2):117-132.
9. Grantham-McGregor S, Baker-Henningham H. Iron Deficiency in Childhood: Causes and Consequences for Child Development. *Annales Nestlé*. 2010; 63(3):105-119.
10. Szajewska H, Ruszczyński M, Chmielewska A. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(6):1684-1690.
11. Lozoff B, Castillo M, Clark KM, Smith JB. Iron-Fortified vs Low-Iron Infant Formula: Developmental Outcome at 10 Years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166(3):208-215.
12. Friel JK, Andrews WL, Aziz K, Kwa PG, Lepage G, L'Abbe MR. A randomized trial of two levels of iron supplementation and developmental outcome in low birth weight infants. *J Pediatr*. 2001; 139(2):254-260.
13. Domellof M, Cohen RJ, Dewey KG, Hernell O, Rivera LL, Lonnerdal B. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J Pediatr*. 2001; 138(5):679-687.
14. Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Landa Rivera L, Hernell O, Lonnerdal B. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr*. 2002; 132(11):3249-3255.
15. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med*. 1993; 329(3):190-193.
16. Gorten MK, Cross ER. Iron Metabolism in Premature Infants. II. Prevention of Iron Deficiency. *J Pediatr*. 1964; 64:509-520.
17. Hammond D, Murphy A. The influence of exogenous iron on formation of hemoglobin in the premature infant. *Pediatrics*. 1960; 25:362-374.
18. James JA, Combes M. Iron deficiency in the premature infant. Significance, and prevention by the intramuscular administration of iron-dextran. *Pediatrics*. 1960; 26:368-374.
19. Berglund SK. Effects of iron supplementation on iron status, health and neurological development in marginally low birth weight infants. Umeå: Umeå University; 2012.

20. Long H, Yi JM, Hu PL, Li ZB, Qiu WY, Wang F, et al. Benefits of Iron supplementation for low birth weight infants: A systematic review. *BMC Pediatr.* 2012; 12:99.
21. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 3:CD005095.
22. Lundstrom U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants? *J Pediatr.* 1977; 91(6):878-883.
23. Berglund S, Westrup B, Domellof M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics.* 2010; 126(4):e874-e883.
24. Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics.* 2000; 106(4):700-706.
25. Sankar MJ, Saxena R, Mani K, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Early iron supplementation in very low birth weight infants--a randomized controlled trial. *Acta Paediatr.* 2009; 98(6):953-958.
26. Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, Sander S, Kron M, Franz AR. Randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: neurocognitive development at 5.3 years' corrected age. *Pediatrics.* 2007; 120(3):538-546.
27. Berglund SK, Westrup B, Hagglof B, Hernell O, Domellof M. Effects of Iron Supplementation of LBW Infants on Cognition and Behavior at 3 Years. *Pediatrics.* 2013; 131(1):47-55.