

철분과 영유아기 뇌 발달

동국대학교 의과대학 소아과학교실

김 애 숙

Iron Deficiency and Brain Development in Infancy

Ae Suk Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea

As the most common nutrition deficiency, iron deficiency not only causes anemia but also influences the central nervous system development. Its pathogenesis is supposed to be the alteration of neurometabolism and neurotransmission in major brain structures, and the disruption of myelination. The first two years after birth is a crucial period for cognitive, behavior, and emotional development with fast brain growth. If iron deficiency occurs in this period, cognitive and psychomotor function cannot be restored in spite of adequate iron supplementation. Thus, iron deficiency in infancy should be considered as a serious disease. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 12(Suppl 1): 46~52]

Key Words: Iron deficiency, Infancy, Brain development, Neurotransmitter, Myelination

서 론

철 결핍은 지구상 어느 지역에서나 볼 수 있는 가장 흔한 영양결핍으로¹⁾, 철 결핍 빈혈을 유발할 뿐만 아니라 중추 신경계를 포함한 여러 기관에 영향을 미친다²⁾. 영유아기는 빠른 성장과 제한된 음식물 섭취로 인해 철 결핍에 빠질 위험이 크며, 중추 신경계의 빠른 성장기이기도 하여 철 결핍이 어느 연령보다도 중요한 임상적 의의를 가지는 시기이다.

철 결핍을 가지는 소아에서 관찰되는 행동 및 인지 장애에 대한 생물학적 이해가 아직 부족하지만, 신경전달 물질의 대사 이상^{3,4)}, 수초화 형성의 감소⁵⁾, 그리고 뇌 에너지 대사의 변화⁶⁾ 등으로 추정되고 있다.

생후 첫 2년 동안은 급격한 뇌 성장과 함께 정신, 운동, 감정 발달에 중요한 시기로⁷⁾, 철 결핍으로 인한 빈혈은 치료되어도 인지 기능 및 운동 기능은 회복되지 않을 수 있다. 이에 저자는 철 결핍과 뇌 발달 관계를 다룬 문헌들에 대한 고찰을 통해 철분이 영유아기 뇌 발달에 중요한 영양요소임을 소개하여, 이 시기의 철 결핍은 심각한 질병 상황으로 간주되어야 함을 강조하고자 한다.

접수 : 2009년 10월 31일, 승인 : 2009년 11월 6일
책임저자 : 김애숙, 780-350, 경북 경주시 석장동 1090-1번지
동국대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 054-770-8253, Fax: 054-770-8378
E-mail: aesul@paran.com

본 론

1. 철의 대사기전

사람은 철을 능동적으로 배출할 수 없기 때문에 체내 철분 평형을 유지하는데 있어서 철분 배설보다는 흡수의 조절이 중요하다. 철분은 음식물의 철분함유량 및 식품에 포함된 철분의 생체 이용률(bioavailability)에 따라 흡수율이 다르지만, 신체에 필요한 철분 흡수는 소장 상의 점막세포에 의해 조절된다.

철은 두 가지 형태가 있는데, 혈색소 및 미오글로빈(myoglobin)으로부터 유래된 헴(heme) 상태의 철분과 비동물성 음식물에서 유래되는 철염(iron salt)으로, 전자가 좀 더 효율적으로 흡수된다⁸⁾. 헴 형태의 철분은 점막 세포막에서 특유한 수용체(heme iron transporter)를 통하여 직접 세포 내로 들어가 페리틴(ferritin)과 결합하며, 저산소증이나 철 결핍 상태에서는 항진된다. 반면 철염은 아스코르빈산(ascorbic acid)과 십이지장 cytochrome B (DCYTB)에 의해 제2가철(ferrous iron)로 전환되고⁹⁾, 장내 H⁺이온과 함께 divalent metal ion transporter 1 (DMT1)을 통하여 흡수된다¹⁰⁾.

점막 세포 속으로 흡수된 철분의 상당량은 혈액 속으로 방출되고 남겨진 철분은 페리틴에 결합되어 수명이 다한 세포와 함께 탈락하게 된다. 철분의 혈액 방출에는 ferroportin 1, hephaestin이 관여한다¹¹⁾. Heparin은 간에서 분비되는 호르몬으로 ferroportin 1에 결합하여

혈액으로의 철 분비를 억제한다¹²⁾. 철 결핍 시에는 간에서 hepcidin 분비를 감소시켜 혈중 철의 농도를 증가시킨다(Fig. 1).

트랜스페린(transferrin)은 혈장 수송 단백질로 간세포 내 페리틴 농도에 따라 간세포에서 합성된다. 세포들이 철을 흡수하기 위해서는 트랜스페린에 대한 특별한 세포막 수용체(specific transferrin receptors)가 필요하다. 이 수용체는 철 결핍 상태에서 촉진되고 철 과다에 의해 억제된다. 조직 내 철 저장량은 적혈구계 세포와 대식세포 간 철 교체(iron turnover)의 평형을 유지하는 완충 역할을 담당하게 된다.

2. 철 결핍과 뇌 발달 관계에 대한 연구

수초 형성, 가지돌기 형성, 시냅스 형성, 신경 전달과 같은 중요한 뇌 발달 과정에 철이 함유된 효소와 헴 단백질이 필요하다. 철 결핍은 결핍 시기에 빠르게 발달하고 있는 뇌 영역을 특별한 방법으로 파괴한다고 한다³⁾.

기저핵(basal ganglia)은 쥐의 출생전후기에 빠르게 발달하는 곳으로, 도파민성 섬유(dopaminergic fiber)가 많이 분포되어 있어 인지 및 감정, 기억력, 행동, 운동 등과 관계되는 뉴런 그물(neuron network)을 구성한다. 또한 철 결핍으로 철을 함유하는 효소의 작용이 억제되어 국소적으로 모노아민(monoamine) 대사에 영향을 미친다. 철 결핍 상태의 어린 쥐 뇌조직에서 세로토닌(serotonin) 이화작용에 관여하는 효소인 트립토판(tryptophan) 수산화효소(hydroxylase)와 타이로신(tyrosine)

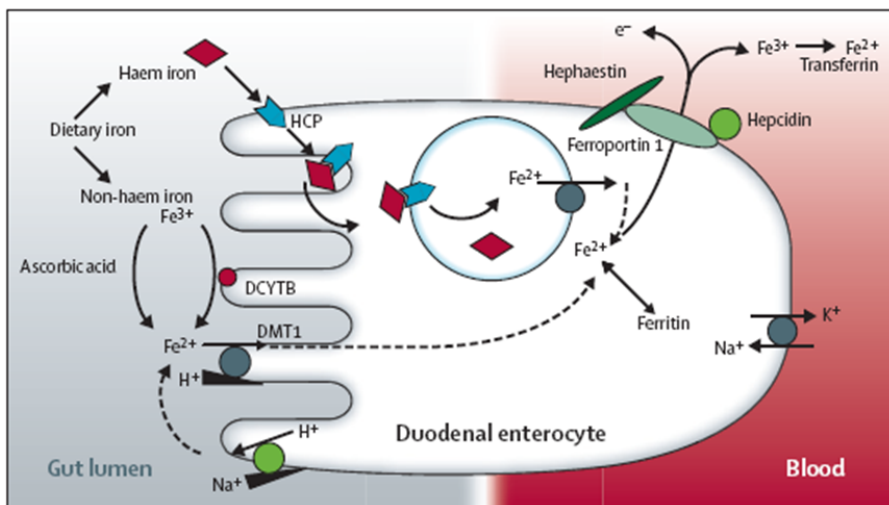


Fig. 1. Regulation of intestinal iron uptake⁴¹⁾.

수산화효소 (노르에피네프린, 도파민)의 활동이 감소하고⁵⁾, 카테콜라민(catecholamine) 대사에 관여하는 모노아민(monoamine) 산화효소(oxidase) 활동도 감소하게 된다. 최근 연구 결과 철 결핍은 세포외의 도파민과 노르에피네프린의 농도를 올리는 대신 D1, D2 그리고 모든 monoamine transporter를 감소시킨다¹³⁾. 행동 발달과 관계되는 도파민은 뇌의 철분 상태에 민감한데³⁾, 세로토닌 대사와 카테콜라민의 변화는 철 결핍과 관련되는 여러 행동 변화 및 신경증상과 연관이 있을 것으로 보인다. 그리고 이런 모노아민(monoamine)의 변화는 철 결핍이 치료되어도 쥐가 성장할 때까지 지속된다³⁾. 어린 쥐의 초기 철 결핍은 뉴론 표면 단백질 Thy-1의 감소와 신경전달 물질을 변화시켜 기저핵과 다른 뇌 조직간의 시냅스를 감소시킨다¹⁴⁾.

쥐 실험에서 재태기간 중 철 결핍은 뇌 전역에 걸쳐 myelin lipids와 phospholipids 합성에 영향을 주는데, 특히 기저핵과 해마(hippocampus) 같은 중요한 뇌조직에 있는 신경대사와 신경전달을 변형시키고 수초화를 파괴한다⁵⁾. 임상연구에서 출생시 혈청 페리틴 농도가 35 $\mu\text{g/L}$ 이하인 당뇨 모체의 아이가 대조군(혈청 페리틴 >35 $\mu\text{g/L}$)과는 달리 어머니와 다른 사람의 목소리를 구분하지 못하는 것은 철 결핍으로 인한 해마 기능의 손상을 반영한다¹⁵⁾.

한편, 퓌지교세포(oligodendrocytes)는 시각, 청각 등 감각 기능과 학습 및 행동을 담당하는 신경원(neuron) 주위에 지방 말이집(fatty myelin sheath)을 생성하는 세포로 수초화를 위해 철분이 필요하다¹⁶⁾. 영유아기 철 결핍 빈혈로 인해 청력 및 시력과 관계되는 신경전달 속도가 떨어져 있고, 철 결핍 치료를 하고 나서 4년 후 추적관찰에서도 여전히 지속되었다(Fig. 2)¹⁷⁾. 이 소견은 중추신경계의 발달 장애를 나타내는 것으로, 철 결핍 동물 실험에서도 관찰되었듯이, 뇌 발달에 필요한 수초화의 파괴에 따른 결과로 추정된다. 또한 빠른눈운동수면(rapid eye movement sleep)의 변화와 뇌과검사에서 변형된 전두엽의 비대칭(frontal asymmetry) 소견이 있다¹⁶⁾.

최근 유전자 분석을 통해 철 결핍의 어린 쥐 뇌 조직에서 세포골격 안정성(cytoskeletal stability)과 시냅스 기능(synaptic function)을 담당하는 유전자(gene)의 변형을 발견하였다¹⁸⁾. 이런 구조적인 변화들이 초기 철

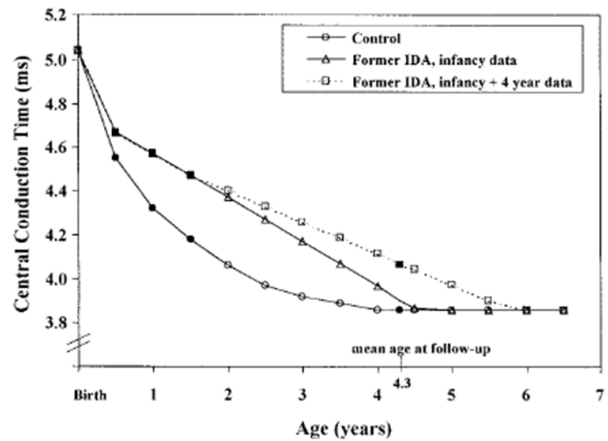


Fig. 2. Projected rates of change in CCT¹⁷⁾. These curves are derived from HLM (hierarchical linear modeling) analyses. The bottom curve shows the pattern projected for the control group. The middle curve projects values for the former IDA group based on infancy data alone. The top curve shows the projection for former IDA children revised to include the observed value at 4.3 years. Points with solid black symbols are based on actual observations, and points with open symbols are estimated.

결핍 이후 오랫동안 행동 장애에 영향을 미치는 것으로 이해된다.

임상 연구 중 영유아기 이후 철 결핍 환아를 추적 관찰한 보고에 의하면, 2세 이전의 혈색소 수치와 4~5세 때의 IQ 및 운동 사회성과 관련이 있다고 한다¹⁹⁾. Lozoff 등²⁰⁾은 생후 12~24개월에 빈혈을 앓은 환아를 10년 이상 추적 관찰하였는데, 유년기 중반까지 인지 기능과 운동 발달 및 학업 성취도가 대조군보다 떨어졌다고 하였다. 많은 환자대조군 연구에서 2세 전에 철 결핍 빈혈을 치료한 경우는 제한된 연구 대상자와 윤리적인 문제로 결론을 내리기가 힘들지만, 빈혈을 치료하면 발달에 긍정적인 영향을 준다. 2세가 지난 철 결핍 환아에서는 철분 치료 후 인지 및 행동 장애는 어느 정도 호전을 보이지만, 학업 성취도의 저하는 적절한 철분을 충분히 공급하더라도 학동기까지 계속 지속된다고 한다¹⁶⁾.

3. 출생전후기 및 영유아기의 철 상태

태아는 철을 모체로부터 받게 되는데 산모 트랜스페린은 태반을 통과하지 못하고 철분만 태반 내 융모막상피(chorionic epithelium)에 의하여 흡수되어 페리틴

및 혈철소(hemosiderin) 상태로 태아 간 및 비장에 저장된다. 태반 철 이동은 능동적 수송방식으로 임신 중 모체의 철분 상태와는 관계없이 태아는 75~80 mg/kg의 철분을 가지고 출생하게 된다.

생후 6~8주 동안 적혈구 조혈이 급격하게 감소하게 되는데, 폐를 통한 산소공급이 급작스럽게 많아져 동맥혈의 산소 포화도가 증가해서 생기는 '생리적 빈혈'이다. 혈색소 농도의 감소와 태아 적혈구 파괴로 인한 잉여 철분은 세망내피계(reticuloendothelial system, RES)에 의하여 흡착되어 일시적으로 철 저장을 강화하게 된다²¹⁾. 이런 현상은 혈색소치가 10~11 g/dL 될 때까지 지속된다. 철분의 재분포 및 혈색소의 감소가 있는 동안 영아는 철분의 소모 없이 출생체중의 두 배로 증가할 수 있게 된다. 이런 현상은 만삭아에서 생후 4~5개월 그리고 미숙아에서는 생후 2~3개월에 이루어진다. 그 이후부터는 철 평형을 유지하기 위해서 철분 흡수가 필수적이다. 혈색소 11 g/dL를 유지하려면 만삭아에서는 생후 1년 동안 적어도 1,000 mg 이상의 철분을 흡수하여야 하고 미숙아에서는 2~4배 이상 더 많이 흡수하여야 한다.

철 결핍의 위험은 영유아, 사춘기, 그리고 가임기 여성과 임산부에게 높는데, 출생전후기에 철 결핍의 결과로 빈혈이 발생하는 것은 극히 드물다. 선진국에서는 자궁 내 성장지연(intra-uterine growth retardation), 산모의 흡연, 잘 조절되지 않은 산모의 당뇨병이 출생전후기 철 결핍의 중요한 원인이다. 이런 상태는 자궁 내 태아의 저산소증을 유발하여 적혈구 생성을 증가시켜 더 많은 철분을 요구하게 된다.

출생전후기 철 결핍은 심장, 근골격계, 위장관계 그리고 뇌 등 여러 장기의 성장과 기능에 영향을 미친다^{22,23)}. 출생 시 혈청 페리틴의 농도가 35 µg/L 이하인 경우 간의 저장철 감소 및 뇌의 철 결핍 가능성이 70% 이상 된다¹⁵⁾. 이 시기의 빈혈은 잦은 보채와 낮은 주의력을 보인다²⁴⁾. Tamura 등²⁵⁾은 낮은 제대 페리틴 농도(<76 µg/L)로 태어나 환아가 5세 때 언어 능력 및 운동 장애가 있는 것을 발견하고, 출생전후기의 빈혈이 뇌 발달에 오랫동안 부정적인 영향을 미친다고 하였다.

유아기에는 빠른 성장으로 재태기간 중 저장된 철이 소모되어 철 강화 분유나 이유식으로 철 공급을 하지 않으면 철 부족이 초래된다. 태아 말기에 모체로부터

받은 철분으로 생후 5~6개월까지 철 부족 없이 지낼 수 있고, 모유의 철분 함유량이 적지만 흡수율이 분유에 비해 높기 때문에 건강한 모유 수유아의 경우 생후 6개월까지는 철분 결핍이 일어나지 않으며 6개월 이전에는 철분을 보충할 필요가 없다고 알려져 있다²⁶⁾. 미국 소아과 학회(American Academy of Pediatrics)에서도 생후 6개월 동안은 성장과 발달을 위해 전적인 모유 수유만으로 영양분을 공급할 수 있고, 생후 6개월경부터 철 보충식의 시작을 권장하고 있다²⁷⁾. 6개월 이전에 보충식을 시작하는 것은 열량이나 성장 속도의 증가를 가져오지 못하면서 일찍 알레르겐(allergen)에 노출만 시키기 때문이다. 미숙아나 저체중 출생아, 출생시 철 저장이 불충분한 경우, 혈액학적 질환이 있는 경우에는 6개월 이전부터 철 보충을 해야 한다. 유럽소아소화기 영양학회 영양위원회에서도 첫 6개월 동안은 전적인 모유 수유만으로 충분하고, 보충식을 하는 동안에는 모유 수유아의 철 요구량의 90% 이상은 생체이용률이 높은 식품을 공급하도록 한다²⁸⁾.

그러나, Innis 등²⁹⁾은 8개월 된 모유 수유아의 15%에서 철 결핍 빈혈이 일어난다고 보고하였고, 생후 6개월과 12개월 사이의 모유 수유아에 대한 결과가 비슷한 보고들이 있다^{30~32)}. 이것은 생후 6개월 이전의 건강한 모유 수유아에서도 철 결핍이 발생한다는 것으로 국내 연구에서도 모유만 먹일 경우 분유를 먹인 경우나 모유에 철분을 보충한 경우보다 생후 6개월에 철 결핍 빈도와 철 결핍 빈혈의 빈도가 더 높다고 하였다³³⁾. 모유 수유에 대한 많은 장점에도 불구하고 전적인 모유 수유아가 철 결핍에 예민한 것은 대부분 생후 4~6개월까지는 철 보충식을 시작하지 않고 있고, 모유 내 철분 함량이 적은데다가(<1 mg/L) 여러 이유로 모유내 철의 생체이용률이 생각했던 것보다 더 낮기 때문으로 추정되는데³⁴⁾, 모유 수유아의 철 보충식 시기에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이다.

사춘기의 제2급성장기는 여아는 11세 정도, 남아는 13~14세 정도에서 시작된다. 이 시기에는 체내 혈액량 및 근육조직이 급작스럽게 팽창됨으로 철분 요구량도 급증하게 된다. 제2급성장기가 끝날 무렵에 여아는 월경이 시작되면서 평균 0.5 mg/day 정도의 추가적 철 손실을 가져오게 되어 하루 철 필요량이 약 1.4 mg/day로 증가하게 된다.

4. 철 결핍의 진단

현재 사용되고 있는 검사 하나만으로는 철분의 모든 상태를 추정할 수 없다. 혈색소와 평균적혈구용적(mean corpuscular volume, MCV) 감소, 증가된 적혈구 분포폭(red cell distribution width, RDW)이 철 결핍 빈혈의 진단에 사용되지만, 신생아에서는 도움이 되지 않는다. 이들은 철 결핍의 후기반응(late sign)이고, 조직 내 철분의 상태를 정확하게 반영하지 못한다.

Free erythrocyte protoporphyrin, zinc protoporphyrin (ZnPP), 그리고 ZnPP/Heb는 적혈구 생성을 지지하는 철 공급이 부족할 때 증가하는 것으로, 태아 저산소증이나 모체 당뇨병, 자궁 내 성장 지연 그리고 모체 흡연과 같은 출생전후기 철 결핍 상태에서 증가한다³⁵⁾.

혈청 페리틴은 체내 철 저장의 크기를 반영하는 것으로 미숙아와 만삭아에서 5백분위수 이하의 값은 각각 35 μ g/L와 40 μ g/L이다. 철 결핍 빈혈을 진단할 때 만성 질환에 의한 빈혈과 구분하여야 한다. 염증반응은 간에서 hepcidin의 합성을 증가시켜 장점막세포와 RES로부터 철의 방출을 억제하여 철 결핍 적혈구생성을 일으킨다³⁶⁾. 염증반응이 있으면 혈청 페리틴도 증가하게 되어 빈혈 환자에서 증가된 혈청 페리틴치는 철 결핍 빈혈을 배제하지 못한다. 이런 경우 혈청 트랜스페린 수용체(serum transferrin receptor, sTfR)가 도움이 된다³⁷⁾.

또한 경구용 철분제 3~6 mg/kg/day을 한 달간 복용하고 나서 혈색소(>10 g/L) 혹은 적혈구용적율(hematocrit, >3%)의 호전은 빈혈의 원인으로 철 결핍임을 확인할 수 있다.

미국 소아과학회에서는 철 결핍을 선별하기 위하여 만삭아는 9~12개월 사이에 하고 6개월 뒤(15~18개월)에 두 번째 선별검사를 할 것을 권장한다³⁸⁾. 철 결핍의 위험이 있는 만삭아는 되도록이면 더 일찍 선별검사를 하도록 하고, 미숙아들은 생후 4개월에 검사를 받도록 한다. 음식물이나 환경적 요인에 의한 철 결핍 위험이 없으면, 24개월 지나서는 정기적인 선별검사는 권장되지 않는다.

5. 철 결핍의 치료

생후 6개월 이후에는 철 결핍을 예방하기 위하여 이 유식을 통한 철 보충이 필요하다.

이유식은 모유나 분유 이외의 보충식을 하는 것으로, 빠른 성장기 동안 충분한 영양 공급을 위하여, 그리고 다양한 종류의 가족 식단으로 이행하기 위해 반드시 거쳐야 할 과정이다. 시작 시기는 국가마다 다양하지만, 생후 4~6개월의 체중 6~7 kg이 되면 할 수 있는데, 17주 이전에 시작하지 않고 늦어도 26주까지 지연되지 않도록 한다²⁸⁾. 첫 보충식으로 권장되는 음식은 쌀·미음으로, 쌀은 낮은 항원성을 보이는 비교적 안전한 식품으로 알려져 있다³⁹⁾. 여기에 철분이 많은 음식을 첨가하게 되는데, 철분이 많은 음식으로는 소간, 굴, 대합조개, 새우, 소고기, 껍질 껌 구운 감자, 말린 살구, 건포도, 닭고기, 계란노른자, 콩, 자두, 참치, 딸기, 햄, 아스파라거스, 토마토주스, 브로콜리, 토마토, 베이컨, 오렌지, 당근, 바나나, 사과 등이 있다. 생우유는 철분 함유량이 작아 철 결핍 예방을 위하여 12개월 이후에 먹이도록 한다.

철 결핍 빈혈 치료의 기본은 체내 철분 보충과 결핍을 가져오는 원인의 교정에 있다. 철분보충으로 경구 철분제는 안전하고 경제적이다. 대부분의 경구용제는 ferrous salt (ferrous sulfate, ferrous gluconate) 제제로 되어 있는데, ferrous 제제가 ferric 제제에 비해 흡수율이 3배 이상 크기 때문이다. 영아용 농축용액은 0.6 ml 당 15 mg의 원소철이 함유되어 있고, 유아를 위한 시럽은 5 ml 당 30 mg의 원소철이 함유되도록 제조되어 있다. 효과적인 치료용량은 원소철 4.5~6 mg/kg/day로, ferrous sulfate에는 20%의 원소철이 함유되어 있으므로 25~30 mg/kg/day를 공급하도록 한다.

공복시에 흡수율이 높고, 식사와 함께 또는 식후에 투여하면 흡수율이 훨씬 떨어지게 된다. 오심이나 복통을 유발할 수 있는데, 이런 증상이 나타나면 식간에 용량을 줄여서 투여해보거나 흡수율이 떨어지더라도 음식과 함께 투여하도록 한다.

식품 철 강화 목적으로 여러 영아 식품에 첨가되는 carbonyl iron은 값도 싸고 전하를 띄지 않는 결정체로 구성되어 있어 철 염제제보다 철 중독이 생길 위험성이 적은 것이 특징이다.

출생전후기 철분 결핍을 예방하기 위해서 분만시 제대 결찰을 30~120초 정도 지연시키면 첫 2~3개월 동안 체내 철 상태를 호전시킬 수 있다⁴⁰⁾. 분만 당시 태아 혈액순환에서 혈액의 65%는 태아 체내에 있고 나머지

는 태반 및 제대 내에 있게 된다. 분만 후 자궁 수축에 의하여 태반 혈액이 제대 정맥을 통하여 신생아 순환 혈액 내로 이동하여 체내 혈액량을 20~30 ml/kg 증가시킬 수 있는데 15~25 mg/kg의 철분을 공급해주는 것과 같다.

결 론

철은 뇌 발달에 있어 신경전달, 에너지 대사 및 수초화에 필수적인 요소이다. 영유아기의 철 결핍은 신경전달 물질의 화학적 변화, 뉴런 그물(neuronal networks)의 기질적 변화, 수초화의 변화 등과 관계되어 비가역적인 영향을 미치게 된다. 출생부터 생후 24개월까지는 급격한 뇌 성장과 함께 정신, 운동, 감정 발달에 중요한 시기이므로, 조기에 철 결핍을 진단하여 치료하는 것이 중요하다.

참 고 문 헌

- 1) Iron deficiency anemia: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. Proceedings of a conference. May 21-24, 2000. Belmont, Maryland, USA. *J Nutr* 2001;131:563-703.
- 2) Schumann K, Eittle T, Szegner B, Elsenhans B, Solomons NW. On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revisited. *J Trace Elem Med Biol* 2007;21:147-68.
- 3) Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003;133:1468-72.
- 4) Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;69:409-18.
- 5) Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:158-65.
- 6) Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:54-63.
- 7) Lynch SR, Stoltzfus RJ. Iron and ascorbic Acid: proposed fortification levels and recommended iron compounds. *J Nutr* 2003;133:2978S-84S.
- 8) Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005;122:789-801.
- 9) McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001;291:1755-9.
- 10) Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997;388:482-8.
- 11) Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab* 2005;1:191-200.
- 12) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-3.
- 13) Felt BT, Beard JL, Schallert T, Shao J, Aldridge JW, Connor JR, et al. Persistent neurochemical and behavioral abnormalities in adulthood despite early iron supplementation for perinatal iron deficiency anemia in rats. *Behav Brain Res* 2006;171:261-70.
- 14) Ye Z, Connor JR. Identification of iron responsive genes by screening cDNA libraries from suppression subtractive hybridization with antisense probes from three iron conditions. *Nucleic Acids Res* 2000;28:1802-7.
- 15) Siddappa AM, Georgieff MK, Wewerka S, Worwa C, Nelson CA, Deregnier RA. Iron deficiency alters auditory recognition memory in newborn infants of diabetic mothers. *Pediatr Res* 2004;55:1034-41.
- 16) 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;64:34-43; discussion 72-91.
- 17) Algarin C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res* 2003;53:217-23.
- 18) Jorgenson LA, Wobken JD, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters apical dendritic growth in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Dev Neurosci* 2003;25:412-20.
- 19) Dommergues JP, Archambeaud MP, Ducot B, Gerval Y, Hiard C, Rossignol C, et al. Iron deficiency and psychomotor development tests. Longitudinal study between 10 months and 4 years of age. *Arch Fr Pediatr* 1989;46:487-90.
- 20) Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000;105:E51.
- 21) Siimes AS, Siimes MA. Changes in the concentration of ferritin in the serum during fetal life in singletons and twins. *Early Hum Dev* 1986;13:47-52.

- 22) Berant M, Khourie M, Menzies IS. Effect of iron deficiency on small intestinal permeability in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:17-20.
- 23) Guiang SF 3rd, Merchant JR, Eaton MA, Fandel KB, Georgieff MK. Intracardiac iron distribution in newborn guinea pigs following isolated and combined fetal hypoxemia and fetal iron deficiency. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76:930-6.
- 24) Wachs TD, Pollitt E, Cueto S, Jacoby E, Creed-Kanashiro H. Relation of neonatal iron status to individual variability in neonatal temperament. *Dev Psychobiol* 2005;46:141-53.
- 25) Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr* 2002;140:165-70.
- 26) Griffin IJ, Abrams SA. Iron and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:401-13.
- 27) Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115:496-506.
- 28) Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110.
- 29) Innis SM, Nelson CM, Wadsworth LD, MacLaren IA, Lwanga D. Incidence of iron-deficiency anaemia and depleted iron stores among nine-month-old infants in Vancouver, Canada. *Can J Public Health* 1997;88:80-4.
- 30) Pizarro F, Yip R, Dallman PR, Olivares M, Hertrampf E, Walter T. Iron status with different infant feeding regimens: relevance to screening and prevention of iron deficiency. *J Pediatr* 1991;118:687-92.
- 31) Calvo EB, Galindo AC, Aspnes NB. Iron status in exclusively breast-fed infants. *Pediatrics* 1992;90:375-9.
- 32) Friel JK, Andrews WL, Simmons BS, L'Abbe MR, Mercer C, MacDonald A, et al. Evaluation of full-term infants fed an evaporated milk formula. *Acta Paediatr* 1997;86:448-53.
- 33) Noh SJ, Na BM, Kim MJ. Iron deficiency and early, low-dose iron supplementation in breast-fed infants. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;11:169-78.
- 34) Lozoff B. Do breast-fed babies benefit from iron before 6 months? *J Pediatr* 2003;143:554-6.
- 35) Juul SE, Zerzan JC, Strandjord TP, Woodrum DE. Zinc protoporphyrin/heme as an indicator of iron status in NICU patients. *J Pediatr* 2003;142:273-8.
- 36) Ganz T. Hepcidin--a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:171-82.
- 37) Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:319-32.
- 38) American Academy of Pediatrics, CoN. Iron deficiency. In: Kleinman RE, editor. *Pediatric nutritional handbook*. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 1998:299-312.
- 39) Shibasaki M, Suzuki S, Nemoto H, Kuroume T. Allergenicity and lymphocyte-stimulating property of rice protein. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:259-65.
- 40) van Rhee P, Brabin BJ. Late umbilical cord-clamping as an intervention for reducing iron deficiency anaemia in term infants in developing and industrialised countries: a systematic review. *Ann Trop Paediatr* 2004;24:3-16.
- 41) Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370:511-20.