

Paulina Giemza-Kucharska, Artur Słomka, Justyna Kwapisz, Ewa Żekanowska

Hepcydyna w zaburzeniach metabolicznych

Hepcidin in metabolic disorders

Zakład Zaburzeń Hemostazy Katedry Patofizjologii
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

STRESZCZENIE

Hepcydyna jest niewielkim białkiem zaangażowanym w metabolizm żelaza. Poprzez internalizację i degradację ferroportyny, jedyne go transportera żelaza z cytoplazmy komórek do krwiobiegu, hepcydyna odpowiedzialna jest za zmniejszenie stężenia tego pierwiastka w surowicy krwi. Wcześniejsze badania dokładnie scharakteryzowały mechanizmy odpowiedzialne za regulację syntezy hepcydyny i jej znaczenie biologiczne. Odkrycie tego białka rzuciło nowe światło na patogenezę takich jednostek chorobowych jak hemochromatoza, niedokrwistość z niedoboru żelaza czy niedokrwistość chorób przewlekłych. Ostatnie badania pokazują, że hepcydyna może pełnić także istotne funkcje w zaburzeniach metabolicznych, takich jak osteoporoza, czy też zespół policystycznych jajników. W niniejszej pracy przedstawiono fizjologiczną rolę hepcydyny, jej znaczenie kliniczne oraz potencjalny związek tego białka z remodelingiem kostnym, osteoporozą oraz zespołem policystycznych jajników.

Słowa kluczowe: żelazo, hepcydyna, onkostatyna M, osteoporoza, Zespół Polisystrycznych Jajników

ABSTRACT

Hepcidin is a small protein involved in iron metabolism. This protein binds to ferroportin, the sole cellular iron exporter, causing its internalization and degradation, which causes decrease in serum iron concentration. Previous studies have characterized mechanisms of hepcidin synthesis as well as its biological activity. The discovery of hepcidin has shed new light on the pathogenesis of many disease such as hemochromatosis, iron deficiency anemia and anemia of chronic disease. Recent researches have shown, that hepcidin can play vital role in metabolic disorders, such as osteoporosis and polycystic ovary syndrome. The physiological role of hepcidin, its clinical significance and potential link with bone remodeling, osteoporosis and polycystic ovary syndrome are described in this review.

Key words: iron, hepcidin, oncostatin M, osteoporosis, Polycystic Ovary Syndrome

Hepcydyna

Hepcydyna została odkryta w 2000 roku przez dwa niezależne zespoły badawcze kierowane przez Krause [1] oraz Park [2]. Krause wyizolował peptyd z ultrafiltratu krwi ludzkiej i nazwał go LEAP-1 (*liver-expressed antimicrobial peptide*), ponieważ największą ekspresję genu tego białka stwierdzono w wątrobie [1]. Park i wsp. odkryli niezależnie to samo białko w moczu ludzkim i nazwali je hepcydyną (*hepatic bacterial protein*) [2-4]. Pigeon i wsp. jako pierwsi powiązali hepcydynę z metabolizmem żelaza, stwierdzając zwiększoną ekspresję mRNA genu

hepcydyny HAMP (*hepcidin antimicrobial peptide gene*) w wątrobach myszy nastrzykiwanych dekstranem żelaza oraz karmionych dietą wzbogaconą żelazem [5]. Nicolas i wsp. ostatecznie potwierdzili rolę tego białka w regulacji metabolizmu żelaza [6]. Stwierdzili oni, w badaniach na dwóch przeciwnych modelach genetycznie zmodyfikowanych myszy, że u zwierząt z nieczynnym genem kodującym hepcydynę (HAMP) dochodzi do kumulacji żelaza w tkankach i narządach, natomiast u myszy transgenicznym z nadekspresją tego genu stwierdzono drastyczny niedobór żelaza [6]. Dotychczasowe badania

potwierdziły, że głównym miejscem syntezy hepcydyny są hepatocyty wątrobowe, a niewielką produkcję tego peptydu obserwuje się również w sercu, trzustce, nerce i śledzionie [2, 5, 7].

Ludzki gen HAMP (2,5 kb), składający się z 3 eksonów i 2 intronów zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 19 (19q13.1) [5, 8]. Ludzki gen hepcydyny koduje prepropeptyd składający się z 84 reszt aminokwasowych. Prepropeptyd zawiera sekwencję sygnalizacyjną (24 reszty aminokwasowe) niezbędną do proteolitycznej obróbki białka, dalej proregion (35 reszt aminokwasowych) oraz na C-końcu peptyd właściwy (25 reszt aminokwasowych). Hepcydyna do krążenia uwalniana jest jako białko zawierające 20, 22 lub 25 aminokwasów [5, 7–9]. Częsteczką hepcydyny ma postać szpilki do włosów, zawiera aż 8 reszt cysteinowych połączonych 4 mostkami dwusiarczkowymi stabilizującymi peptyd. Taka budowa hepcydyny sugeruje, że może ona być peptydem grupującym żelazo [2, 10–14].

Badania nad regulacją syntezy hepcydyny wykazały, że ekspresja genu HAMP jest regulowana przez cztery główne czynniki: stężenie żelaza, stężenie tlenu, cytokiny zapalne i patogeny. W tabeli 1 zestawiono czynniki wpływające na ekspresję hepcydyny.

Hepcydyna reguluje transport żelaza głównie poprzez wpływ na transporter żelaza z komórek do krwi – ferroportynę (*solute carrier family 40 (iron-regulated transporter), member 1*). Działanie ferroportyny jest wspomagane przez ferrooksydazy (hefajstynę w enterocytach oraz ceruloplazminę w makrofagach). W badaniach na ludzkich komórkach nerkowych wykazano, że w hodowli tych komórek z ekspresją genu mysiej ferroportyny, hepcydyna wchodzi w bezpośredni kontakt z ferroportyną, wywołując w ten sposób jej internalizację i lizosomalną degradację [21]. Natomiast w badaniach na myszach z niedoborem już samej ferroportyny, potwierdzono jej fundamentalny wpływ na wchłanianie żelaza w jelitach, transfer żelaza z organizmu matki do płodu oraz na uwalnianie żelaza z makrofagów. Kiedy zapasy żelaza są wystarczające, bądź duże, hepcydyna jest produkowana w wątrobie i następnie krąży w jelicie cienkim. Tam powoduje internalizację ferroportyny, blokując w ten sposób jedyną drogę transferu żelaza z enterocytów do osocza krwi. Kiedy zapasy żelaza są niewielkie, synteza hepcydyny zostaje zahamowana, a częsteczki ferroportyny pozostają odsłonięte na błonie podstawno-bocznej

enterocytów. Dzięki temu dochodzi do transportu żelaza z enterocytów do osocza, gdzie z kolei łączy się z transferyną [21–26].

Hepcydyna w zaburzeniach gospodarki żelazem

Zaburzenia syntezy hepcydyny oraz nieprawidłowości jej funkcjonowania są przyczyną występowania zaburzeń gospodarki żelazem. Do takich stanów patologicznych zaliczyć można między innymi hemochromatozę wrodzoną (*primary hemochromatosis*) oraz niedokrwistość w przebiegu chorób przewlekłych (*anemia of chronic disease, ACD*).

Stężenia hepcydyny w różnych jednostkach chorobowych i różnym materiale biologicznym przedstawiono w tabeli 2.

Hepcydyna a metabolizm kostny

Obok dobrze znanych i scharakteryzowanych mechanizmów kontroli syntezy hepcydyny opisano również związek ekspresji tego białka z onkostatyną M i obrotem kostnym.

Onkostatyna M (*oncostatin M, OSM*) będąca białkiem produkowanym przez komórki zapalne (limfocyty T, monocyty i makrofagi) oraz niektóre komórki nowotworowe, w tym pierwotne ludzkie osteoblasty, należy do cytokin z rodziny interleukiny 6. Do tej grupy cytokin zaliczyć można także m.in. IL-6, IL-11 oraz czynnik hamujący białaczkę LIF (*leukemia inhibitory factor*). Ludzki gen onkostatyny koduje prepropeptyd składający się z 252 aminokwasów. Po obróbce proteolitycznej OSM uwalniana jest jako peptyd zawierający 196 aminokwasów. Aktywne biologicznie białko uczestniczy w różnych procesach, m. in. w reakcji zapalnej, hematopoezie czy przebudowie tkanek, jednak dokładna rola, jaką odgrywa ta cytokina w biologii kości nie została określona [27–29]. Zidentyfikowano dwa receptory dla ludzkiej onkostatyny: receptor onkostatyny (*oncostatin-M specific receptor subunit beta, OSMR*) oraz receptor czynnika hamującego białaczkę (*leukemia inhibitory factor receptor, LIFR*) [28–30]. Walker E. i wsp. w swoich badaniach zaobserwowali, że możliwe jest rozdzielenie procesów tworzenia i niszczenia kości u myszy. Wykazali, że mechanizm działania onkostatyny M zależy od tego, z którym receptorem cytokina ta wytworzy kompleks. U myszy, których onkostatyna M łączy się ze swoim

Tabela 1. Czynniki wpływające na syntezę hepcydyny [14–20]
Table 1. Factors affecting the synthesis of hepcidin [14–20]

Czynniki zwiększające ekspresję hepcydyny	Czynniki hamujące syntezę hepcydyny
Cytokiny zapalne (m.in. IL-6, IL-1)	Hipoksja
Patogeny (<i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus spp.</i> grupy B, <i>Candida albicans</i>)	Zmniejszone stężenie żelaza w surowicy
Zwiększone stężenie żelaza w surowicy	Mutacje w genie hepcydyny
Zwiększone wysycenie transferyny żelazem	

Tabela 2. Stężenie hepcydyny w różnych stanach klinicznych w porównaniu do grupy osób zdrowych (↑ – wzrost stężenia, ↓ – spadek stężenia) [26]

Table 2. Hepcidin concentration in various clinical disorders in comparison to the healthy individuals (↑ – increase, ↓ – decrease) [26]

Choroba	Stężenie hepcydyny	Materiał biologiczny
Hemochromatoza	↓	mocz
Anemia chorób przewlekłych	↑	osocze
Niedokrwistość z niedoboru żelaza	↓	surowica
Wrodzone niedokrwistości przewlekłe	↓	mocz
Niedokrwistość z niedoboru żelaza oporna na leczenie doustnymi preparatami żelaza (<i>iron deficiency anemia refractory to oral iron therapy</i> , IRIDA)	↑	surowica
Przewlekłe choroby nerek	↑	surowica
Chłoniak Hodgkina	↑	osocze
Szpiczak plazmocytowy	↑	surowica
Nowotwór okrężnicy	↑	mocz
Reumatoidalne zapalenie stawów	↑	surowica
Malaria	↑	surowica
Uraz	↑	surowica
Nieswoiste zapalenie jelit	↑	surowica
Przewlekła niewydolność serca	↓	surowica
Osteoporoza	↑	surowica
Zespół policystycznych jajników (PCOS)	↓	surowica

receptorem (OSMR) zaobserwowano wzrost powstawania osteoklastów. U wyhodowanych myszy pozbawionych receptorów dla onkostatyny M wykazali natomiast znacząco wyższą gęstość mineralną kości w porównaniu z grupą kontrolną myszy posiadających receptor OSMR. Związanie onkostatyny M przez receptor LIFR hamowało produkcję sklerostyny (*sclerostin*), białka wydzielanego przez osteocyty będącego inhibitorem kościotworzenia i stymulowało tworzenie się kości [30].

Chung i wsp. w badaniach *in vitro* i *in vivo* pokazali, że onkostatyna M wpływa na ekspresję hepcydyny. Badania na ludzkich komórkach wątrobowych pokazały, że działanie zarówno IL-6 oraz onkostatyny M indukuje ekspresję hepcydyny, przy czym wpływ onkostatny M był znacząco większy. Potwierdzeniem tego faktu były badania na myszach, u których podanie onkostatyny M spowodowało istotny statystycznie wzrost ekspresji hepcydyny [27].

Podobne zależności zostały opisane przez Kanda i wsp. [29]. W swoich badaniach na ludzkich komórkach wątrobowych wykazali wpływ onkostatyny M oraz innych cytokin z grupy IL-6 (LIF, IL-6) na ekspresję hepcydyny. Po dodaniu do hodowli OSM, LIF oraz IL-6 obserwowano wzrost ekspresji hepcydyny, który zależny był od czasu i dawki zastosowanych cytokin. W przypadku podania onkostatyny M zaobserwowano istotny statystycznie wzrost ekspresji hepcydyny [29].

Wstępne badania sugerują, że onkostatyna M może mieć istotny wpływ na syntezę hepcydyny, a w konsekwencji na gospodarkę żelazową. W przypadku

nasilonego remodelingu kości istnieje prawdopodobieństwo wzrostu syntezy hepcydyny, co może prowadzić do zahamowania wchłaniania żelaza w enterocytach dwunastniczych.

Liczne badania wskazują na fakt, że u chorych na osteoporozę, szczególnie u kobiet w okresie menopauzalnym, występuje przeładowanie żelazem [31]. Wysokie stężenie żelaza może być czynnikiem powodującym wzrost stężenia hepcydyny, która z kolei może wpływać na metabolizm kostny i powodować wzrost mineralizacji kości poprzez zwiększenie stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego [31]. Zhang P. i wsp. [32] oraz Xu Y. i wsp. [33] w swoich badaniach sugerują, że hepcydyna może być ściśle powiązana z metabolizmem kostnym. Badali oni wpływ hepcydyny na komórki ludzkich osteoblastów hFOB1.19. Hodowle komórkowe poddawali działaniu hepcydyny i zaobserwowali znaczący wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia [32, 33]. Xu Y. i wsp. w badaniach dodatkowo zastosowali inhibitory: EDTA (kwas etylenodiaminotetraoctowy, zewnątrzkomórkowy chelator żelaza) oraz nimodypinę (inhibitor L-kanалу wapniowego). Wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego, wywołany przez hepcydynę, po zadziałaniu inhibitorów został całkowicie zablokowany, co może sugerować, że hepcydyna zwiększa stężenie wapnia poprzez działanie na L – kanały wapniowe [33]. Aktualnie dostępne są nieliczne badania nad hepcydyną i jej funkcją w osteoporozie, ale pokazują one, że białko to może być czynnikiem zmniejszającym rozwój i postępowanie choroby. Zagadnienie to wymaga licznych badań,

ale może okazać się, że stosowanie hepcydyny stanie się jedną z metod leczenia osteoporozy.

Hepcydyna a Zespół Policystycznych Jajników

Zespół Policystycznych Jajników (*Polycystic Ovary Syndrome*, PCOS) jest często występującym zespołem zaburzeń związanych ze zwiększonym stężeniem androgenów, insulinoopornością, nietolerancją glukozy oraz towarzyszącą niepłodnością czynnościową u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Na skutek zwiększonego stężenia androgenów, przewlekłych zaburzeń miesiączkowania, insulinooporności oraz, jak ostatnie badania pokazują, zmniejszonego stężenia hepcydyny, u kobiet z PCOS obserwować możemy zwiększenie stężenia żelaza w surowicy krwi [35]. Escobar – Morreale HF i wsp. (2005) w swoich badaniach wskazali, że przyczyną wzrostu stężenia żelaza u kobiet z PCOS z towarzyszącą nadwagą i otyłością może być mała utrata krwi związana z nieregularnym miesiączkowaniem, hiperinsulinemia związana z insulinoopornością oraz nietolerancją glukozy [36]. Dwa lata później, w roku 2007, Luque-Ramírez M i wsp., badając wpływ stosowania środków antykoncepcyjnych oraz metforminy na stężenie ferrytyny w surowicy krwi kobiet z PCOS, zaobserwowali brak wpływu regularności menstruacji na stężenie ferrytyny. W swoich badaniach potwierdzili jednak, że zwiększenie wrażliwości na insulinę poprzez przyjmowanie metforminy powodowało zmniejszenie stężenia ferrytyny i żelaza

w surowicy krwi kobiet z nadwagą i otyłością z PCOS [37]. W dalszych badaniach Luque-Ramírez M i wsp. oceniali wpływ zmniejszonego stężenia hepcydyny na przeładowanie żelazem towarzyszące kobietom z PCOS. U kobiet z PCOS zaobserwowali istotnie statystycznie niższe stężenie hepcydyny przy wyższym stężeniu ferrytyny w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych kobiet. Pacjentki poddawane były również leczeniu dostępnym środkiem antykoncepcyjnym oraz metforminą, jednak w tym przypadku nie wykazali różnic istotnych statystycznie w stężeniach hepcydyny oraz ferrytyny po zastosowaniu leczenia [38]. Nadmiar androgenów oraz insulinooporność w PCOS prawdopodobnie przyczyniają się do powstania zaburzeń homeostazy żelaza, jakim jest nadmiar tego pierwiastka w surowicy krwi, poprzez negatywny wpływ na syntezę hepcydyny. Zaburzona ekspresja HAMP oraz, co z tym związane, obniżone stężenie hepcydyny przy jednoczesnym przeładowaniu żelazem mogą wskazywać na nowy mechanizm przyczyniający się do występowania nadmiaru żelaza u chorych z PCOS [35, 38]. Zwiększenie stężenia żelaza w surowicy jest jednym z czynników wpływających na wzrost syntezy hepcydyny, jednak dotychczasowe badania pokazują, że w PCOS istnieją czynniki, które mogą wpływać negatywnie na syntezę hepcydyny i to właśnie obniżone stężenie tego białka może być przyczyną nasilonego wchłaniania żelaza w jelitach i uwalniania żelaza z makrofagów, co skutkuje występowaniem nadmiaru żelaza u kobiet z PCOS.

Piśmiennictwo / References

1. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. *LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity*. FEBS Lett., 2000, 480(2-3), 147-150.
2. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. *Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver*. J. Biol. Chem., 2001, 276(11), 7806-7810.
3. Jasiniewska J, Żekanowska E. *Hepcydyna nowy parametr diagnostyczny w zaburzeniach metabolizmu żelaza?* Diag Lab. 2006;42:485-493.
4. Rogalska M, Flisiak R. *Hepcydyna – współczesny stan wiedzy*. Diag Lab. 2007; 43:295-301.
5. Pigeon C, Ilyin G, Coursaud B, Leroy P, Turlin B, Brisot P, Loral O. *A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload*. J. Biol. Chem., 2001, 276(11), 7811-7819.
6. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, Vaulont S. *Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice*. Proc Natl. Acad. Sci. USA., 2001, 98(15), 8780-8785.
7. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B, Sirito M, Sawadogo M, Kahn A, Vaulont S. *Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(7):4596-601.
8. Valore EV, Ganz T. *Posttranslational processing of hepcidin in human hepatocytes is mediated by the prohormone convertase furin*. Blood Cells Mol Dis. 2008;40(1):132-8.
9. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. *The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation*. J Clin Invest. 2002 Oct;110(7):1037-44.
10. Frazer DM, Anderson GJ. *The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues?* Blood Cells Mol Dis. 2003;30(3):288-97.
11. Frazer DM, Anderson GJ. *Hepcidin compared with prohepcidin: an absorbing story*. Am J Clin Nutr. 2009;89(2):475-6.
12. Singh B, Arora S, Agrawal P, Gupta SK. *Hepcidin: a novel peptide hormone regulating iron metabolism*. Clin Chim Acta. 2011 May 12;412(11-12):823-30.
13. Rams L, Lena-Drozdowska-Rams, Malyszko J, Pawlak K, Malyszko J. *Prohepcidin in pregnancy: acute phase protein, marker of iron metabolism, or both?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;140(2):293-4.
14. Ganz T, Nemeth E. *Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;290(2):G199-203.

15. Ganz T. *Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation*. Blood. 2003;102(3):783-8.
16. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. *The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation*. J Clin Invest. 2002;110(7):1037-44.
17. Frazer DM, Anderson GJ. *The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues?* Blood Cells Mol Dis 2003;30(3):288-97.
18. Wrighting DM, Andrews NC. *Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3*. Blood. 2006;108(9):3204-9.
19. Roy CN, Mak HH, Akpan I, Losyev G, Zurakowski D, Andrews NC. *Hepcidin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation*. Blood. 2007;109(9):4038-44.
20. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. *Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease*. Blood. 2002;100(10):3776-81.
21. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. *Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization*. Science. 2004 ;306(5704):2090-3.
22. Fleming MD. *The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:151-8.
23. Ganz T. *Hepcidin and iron regulation, 10 years later*. Blood. 2011; 28;117(17):4425-33.
24. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, Ganz T, Musci G, Kaplan J. *The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation*. Mol Biol Cell. 2007;18(7):2569-78.
25. Collins JF, Wessling-Resnick M, Knutson MD. *Hepcidin regulation of iron transport*. J Nutr. 2008;138(11):2284-8.
26. Słomka A, Koba M, Kulwas A, Żekanowska E. *Hepcidin: Biological Activity, Analytical Methods in Biological Fluids, Clinical Applications and Antagonists. A Short Review*. Current Pharmaceutical Analysis. 2011;7(3):160-166.
27. Chung B, Verdier F, Matak P, Deschemin JC, Mayeux P, Vaulont S. *Oncostatin M is a potent inducer of hepcidin, the iron regulatory hormone*. FASEB J. 2010;24(6):2093-103.
28. Fossey SL, Bear MD, Kisseberth WC, Pennell M, London CA. *Oncostatin M promotes STAT3 activation, VEGF production, and invasion in osteosarcoma cell lines*. BMC Cancer. 2011;11;11:125.
29. Kanda J, Uchiyama T, Tomosugi N, Higuchi M, Uchiyama T, Kawabata H. *Oncostatin M and leukemia inhibitory factor increase hepcidin expression in hepatoma cell lines*. Int J Hematol. 2009;90(5):545-52.
30. Walker EC, McGregor NE, Poulton IJ, Solano M, Pompolo S, Fernandes TJ, Constable MJ, Nicholson GC, Zhang JG, Nicola NA, Gillespie MT, Martin TJ, Sims NA. *Oncostatin M promotes bone formation independently of resorption when signaling through leukemia inhibitory factor receptor in mice*. J Clin Invest. 2010;120(2):582-92.
31. Li GF, Pan YZ, Sirois P, Li K, Xu YJ. *Iron homeostasis in osteoporosis and its clinical implications*. Osteoporos Int. 2012 Apr 14. Epub ahead of print
32. Zhang P, Xu YJ, Zhao DY, Ma Y, Xiao L, Feng YS, Du BC, Qian ZM, Li K. *Increased intracellular iron and mineralization of cultured hFOB 1.19 cells following hepcidin activation through ferroportin-1*. Saudi Med J. 2010;31(12):1303-8.
33. Xu Y, Li G, Du B, Zhang P, Xiao L, Sirois P, Li K. *Hepcidin increases intracellular Ca²⁺ of osteoblast hFOB1.19 through L-type Ca²⁺ channels*. Regul Pept. 2011;172(1-3):58-61.
34. Xu Y, Zhang W, Zhang P, Xiao L, Wang A, Sirois P, Li K. *Downregulation of Ferroportin 1 Expression in hFOB1.19 Osteoblasts by Hepcidin*. Inflammation. 2012;35(3):1058-61.
35. Escobar-Morreale HF. *Iron metabolism and the polycystic ovary syndrome*. Trends Endocrinol Metab. 2012 May 10. Epub ahead of print
37. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Sancho J, San Millán JL. *Body iron stores are increased in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome*. Diabetes Care. 2005;28(8):2042-4.
38. Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Sanchón R, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. *Increased body iron stores of obese women with polycystic ovary syndrome are a consequence of insulin resistance and hyperinsulinism and are not a result of reduced menstrual losses*. Diabetes Care. 2007;30(9):2309-13.
39. Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F, Alpañés M, Escobar-Morreale HF. *Role of decreased circulating hepcidin concentrations in the iron excess of women with the polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(3):846-52.

Adres do korespondencji / Mailing address:

Paulina Giemza-Kucharska
Zakład Zaburzeń Hemostazy
Katedry Patofizjologii
ul. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
600-481-948
pgiemzakucharska@wp.pl