

# Vortrag Hepato-Visite

27.08.2014

 **INSELSPITAL**  
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL



Benny Schulz, KAIM/House Staff

# **Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population**

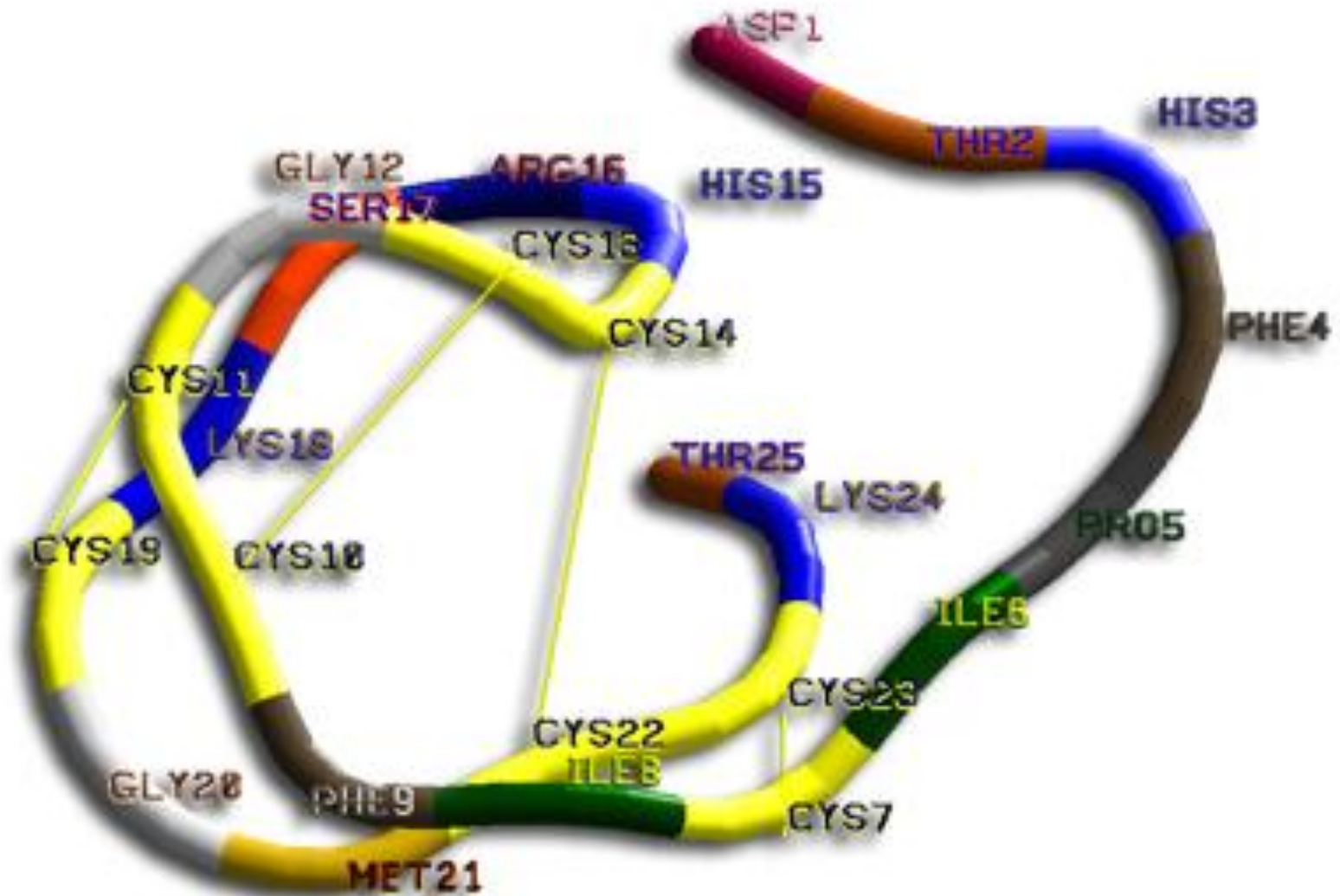
Galesloot et al.

BLOOD Journal,

23 June 2011

Volume 117, Number 25

Studienfinanzierung: keine (PhD project, Radboud University Nijmegen Medical Center)



- 25\*-Aminosäuren umfassendes Peptidhormon
- Synonyme: liver-expressed antimicrobial peptide [LEAP-1]  
& hepcidin antimicrobial peptide [HAMP (Gen)]
- Herstellung hauptsächlich in Hepatozyten
- Sekretion ins Blut, Elimination über die Niere
- Hemmung der Fe-Aufnahme intestinal
- bindet an Ferroportin und bewirkt seine Internalisierung ->  
Hemmung der Fe-Sekretion von Zellen (v.a. Makrophagen)

- Down-Regulation in Momenten erhöhten Fe-Bedarfs
- Up-Regulation bei Infekten/Inflammation (bei chronischer Inflammation führt dies zu einem dauerhaft erniedrigten Fe-Angebot und zu Anämie) oder bei Fe-Überladung
- Mögliche Verwendung als diagnostischer Marker:
  - Hämochromatose-Screening und -Verlaufskontrolle
  - Anämiediagnostik
  - Leberdiagnostik (Marker für Synthesestörung, Grad der Schädigung)

- Bis zur dieser Studie überwiegend Tiermodelle und in vitro-Studien
- Studien beim Menschen bisher klein und ohne Berücksichtigung verschiedener Parameter (Alter, Geschlecht)
- Viele dieser Studien erbrachten Korrelation von Hepcidin und Serumferritin
- Kleinere Studien legen andere Korrelationen nah, z.B. mit Transferrin

## Studiendesign:

- Nijmegen Biomedical Study (NBS)
- Erwachsene Einwohner von Nijmegen (n 22 451) erhielten Fragebogen: BMI, Alter, Einnahme von Fe-Präparaten in den letzten 6 Monaten, anamn. Anämie, Blut- oder Plasmaspende, Schwangerschaft, Menstruation
- 9350 (43%) Personen füllten Fragebogen aus
- 6730 (6468\*) gaben Blutproben (08.00h – 21.00h)
- 2998 Blutproben hiervon wurden für die Studie verwendet

## Studiendesign:

- Bestimmung von Hepcidin (via kompetitiven ELISA), Fe, Ferritin, TIBC, ALAT, Creatinin, CRP
- Notierung der Entnahmezeit.



**Table 1. Characteristics of the study population (N = 2998)**

Variable	Men (N = 1445)				Women (N = 1553)			
	N*	(%)	Median	P2.5-P97.5	N*	(%)	Median	P2.5-P97.5
Age, y	1445	(100)	63	29-81	1553	(100)	55	25-80
Ferritin, µg/L	1443	(100)	164.1	17.8-620.2	1553	(100)	81.6	8.7-368.6
Iron, µM	1434	(99)	18	8-32	1544	(99)	16	6-30
TIBC, µM	1434	(99)	58	43-78	1544	(99)	60	44-84
TS, %	1434	(99)	30.2	13.1-56.9	1544	(99)	26.9	9.3-50.0
ALT, U/L	1398	(97)	13	5-35	1507	(98)	10	4-34
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	1430	(99)	82.7	46.0-122.4	1530	(99)	82.0	51.1-123.7
<b>CRP</b>								
< 5 mg/L	1160	(80)	NA	NA	1201	(77)	NA	NA
5-20 mg/L	241	(17)	NA	NA	314	(20)	NA	NA
> 20 mg/L	29	(2)	NA	NA	29	(2)	NA	NA
Unknown	15	(1)	NA	NA	9	(1)	NA	NA
<b>BMI</b>								
< 18 kg/m <sup>2</sup>	4	(0)	NA	NA	15	(1)	NA	NA
18-25 kg/m <sup>2</sup>	628	(44)	NA	NA	825	(53)	NA	NA
25-40 kg/m <sup>2</sup>	786	(54)	NA	NA	662	(43)	NA	NA
> 40 kg/m <sup>2</sup>	3	(0)	NA	NA	13	(1)	NA	NA
Unknown	24	(2)	NA	NA	38	(2)	NA	NA
<b>Current use of iron supplements</b>								
Yes	12	(1)	NA	NA	25	(2)	NA	NA
No	1264	(87)	NA	NA	1349	(87)	NA	NA
Unknown	169	(12)	NA	NA	179	(12)	NA	NA

<b>Pregnant</b>								
Yes	NA	NA	NA	NA	12	(1)	NA	NA
No	NA	NA	NA	NA	1494	(96)	NA	NA
Unknown	NA	NA	NA	NA	47	(3)	NA	NA
<b>Regular menstruation</b>								
Yes	NA	NA	NA	NA	505	(33)	NA	NA
No	NA	NA	NA	NA	1001	(64)	NA	NA
Unknown	NA	NA	NA	NA	47	(3)	NA	NA
<b>Self-reported anemia</b>								
Yes	52	(4)	NA	NA	361	(23)	NA	NA
No	1283	(89)	NA	NA	1087	(70)	NA	NA
Unknown	110	(8)	NA	NA	105	(7)	NA	NA
<b>Current blood and/or plasma donor</b>								
Yes	496	(34)	NA	NA	399	(26)	NA	NA
No	934	(65)	NA	NA	1125	(72)	NA	NA
Unknown	15	(1)	NA	NA	29	(2)	NA	NA
<b>Time of blood sampling</b>								
Before 12 PM	352	(24)	NA	NA	326	(21)	NA	NA
Between 12 PM and 5 PM	812	(56)	NA	NA	956	(62)	NA	NA
After 5 PM	273	(19)	NA	NA	263	(17)	NA	NA
Unknown	8	(1)	NA	NA	8	(1)	NA	NA

**Table 2. Reference ranges for serum hepcidin (nM) per 5-year age group for men and women in the reference population\***

Age, y	Men (N = 1066)				Women (N = 882)			
	N (%)	Median	95% reference range		N (%)	Median	95% reference range	
			P2.5	P97.5			P2.5	P97.5
18-24	10 (1)	9.1	2.3	17.8	21 (2)	2.6	0.7	10.5
25-29	16 (2)	8.4	0.5	24.2	28 (3)	3.1	0.6	11.0
30-34	18 (2)	7.4	0.8	25.0	24 (3)	3.9	0.2	21.0
35-39	22 (2)	6.4	0.7	19.4	36 (4)	3.3	0.5	16.0
40-44	19 (2)	10.2	1.6	17.8	65 (7)	4.8	0.3	24.2
45-49	76 (7)	8.2	1.3	21.0	110 (12)	3.5	0.3	14.6
50-54	106 (10)	7.0	0.3	22.0	140 (16)	5.4	0.4	22.8
55-59	173 (16)	7.7	0.4	24.8	129 (15)	8.5	0.8	21.7
60-64	179 (17)	7.9	0.3	22.7	137 (16)	8.2	1.2	27.3
65-69	186 (17)	9.0	0.5	22.2	95 (11)	8.4	1.4	22.6
70-74	133 (12)	8.4	1.0	26.9	62 (7)	8.7	1.0	37.8
75-79	99 (9)	6.8	0.8	25.5	16 (2)	9.2	2.1	29.0
80-84	22 (2)	6.8	3.5	20.1	10 (1)	11.9	1.6	19.2
≥ 85	7 (1)	11.3	3.4	20.5	9 (1)	6.7	1.2	24.5
All	1066 (100)	7.8	0.6	23.3	882 (100)	6.5	0.5	23.2

\*See supplemental Table 6 for serum hepcidin reference ranges after the additional exclusion of persons with a serum ferritin concentration < 30 µg/L.

## Ergebnisse:

- Hepcidinkonzentration (m) konstant, (w) initial niedrig und steigend insb. mit Menopause
- Niedrigste Hepcidinwerte bei Frau 18-24y, höchste bei Frauen zwischen 80-84y
- Die Hepcidinkonzentration folgt einem circadianen Rhythmus: frühe Blutentnahme (<12.00h) zeigen niedrigere Hepcidinspiegel in beiden Geschlechtern
- Ferritin ist am stärksten mit Hepcidin assoziiert m/w (pos. 1% Änderung Ferritin = 0.81%/0.85% Änderung von Hepcidin)

## Ergebnisse:

- TIBC erbrachte eine negative Assoziation
- BMI und Hcpidin zeigten eine pos. Verbindung, stat. aber nicht signifikant
- Assoziationen (f): FE, TS, ALT, GFR, CRP
- Assoziationen (m): TS, Fe und CRP ebenfalls, ALT (-) und GFR keine Verbindung
  
- Ergebnisse mit  $P < 0.05$  (F: BMI, Ferritin, Fe, TIBC, ALT, GFR, CRP), (M: Ferritin, Fe, TIBC and CRP)

## Referenzbereiche:

Männer	7.8nM (P2.5-P97.5, 0.6-23.3nM)
Frauen	<55y: 4.1nM (P2.5-P97.5, 0.4-19.7nM)
	>55y: 8.5nM (P2.5-P97.5, 1.2-24.8nM)

1nM Serum-Hepcidin entspricht 2.79 mcg/L.

Männer	21.76 mcg/L (P2.5-P97.5, 1.674-65.0)
Frauen	<55y: 11.43 mcg/L (P2.5-P97.5, 1.11-54.96)
	>55y: 23.71 mcg/L (P2.5-P97.5, 3.34-69.19)

## Diskussion:

- Hepcidin ist niedriger in prämenopausalen als in postmenopausalen Frauen\*
- Männer zeigen lebenslang konstante Spiegel\*\*
- Hepcidin unterliegt einer circadianen Rhythmik
- Es besteht eine starke Assoziation zu Ferritin was die Streubreite der Werte erklärt
- Ganz et al fanden andere Ergebnisse. Insg. höhere mittlere Konzentrationen und stärker Varianz zwischen den Geschlechtern (Unterschied: Alter Frauen 32.6y, anderer Assay)

\*es wurde das Alter verwendet nicht explizit die Frage nach Menopause, passt aber weil Ferritin dann auch steigt (und das = pos. Assoziation mit Hepcidin)

\*\* ausser bei Männern > 85y, dort höher (wg. Anämie?), Frauen das Gegenteil. Letztendlich aber nicht signifikant (zu kleine Population)

## Probleme/ToDo's:

- Standardisiertes Verfahren erforderlich
- Circadiane Rhythmik unklar (ggf. nur sekundär (Zeiten der Eisenresorption))
- Fe, TIBC und TS zeigen zwar auch Assoziationen, aber wirklich signifikant ist nur Ferritin (nach dieser Studie)
- Anämie nur anamn. erhoben
- CRP zeigte bei beiden Geschlechtern eine Assoziation was die Verbindung von Hepsidin und Infektion/Inflammation unterstreicht. Insg. ist die Studie als Beweis hierfür aber nicht ausreichend
- Grosse Varianz schon bei europäischer Population, noch grösser weltweit?



**Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!**