

# Erhöhte Hepcidinexpression nach Marathonlauf – Eine neue Hypothese zur Entstehung eines Eisenmangels

## Increased Hepcidin Expression After Marathon Running – A New Hypothesis to the Development of Iron Deficiency

Die Regulationszentren für die Eisenhomöostase liegen im menschlichen Organismus weit voneinander entfernt. Deshalb wurden schon lange lösliche Komponenten im Plasma vermutet, die das kommunizierende Signal zwischen den verschiedenen Regulationszentren liefern. Durch die Entdeckung von Hepcidin (ein Petidhormon, das in der Leber gebildet wird) ist dieses Bindeglied in den letzten Jahren gefunden worden und damit unser Verständnis für die molekulare Kontrolle des Eisenmetabolismus enorm gewachsen.

Hepcidin gilt heute als der Hauptregulator des Eisenstoffwechsels.

Zwei Forschergruppen haben zunächst unabhängig voneinander Hepcidin als ein zirkulierendes antimikrobielles Peptid aus menschlichem Urin und Blut isoliert. Daher stammt der Name Hepcidin (hepatic bactericidal Protein). Später wurde der Zusammenhang zwischen Hepcidin und Eisenstoffwechsel entdeckt (1). Hepcidin reguliert die intestinale Eisenaufnahme über den Dünndarm und die Eisenerfreisetzung aus dem Retikuloendothelialen System. Steigt der Bluteisenspiegel im Verhältnis zum Eisenverbrauch, wird von der Leber Hepcidin freigesetzt, um damit im Darm die Eisenaufnahme herabzusetzen. Liegt der Eisenspiegel tief, ist die Hepcidinsynthese in der Leber gehemmt und im Darm steigt die Eisenaufnahme.

Hepcidin reguliert den einzigen, bisher identifizierten Eisenexporter Ferroportin in den duodenalen Enterozyten und Makrophagen durch „down-Regulierung“ in diesen Zellen (2, 3), d. h. Ferroportin ist das molekulare Ziel von Hepcidin. Außerdem spielt Hepcidin bei der Dysregulation der Eisenhomöostase bei chronischen Entzündungen eine wichtige Rolle.

Patienten mit chronischen Infektionen oder schweren entzündlichen Erkrankungen zeigten eine 100fache Hepcidinerhöhung im Urin (4). Die Folge dieser up-Regulation von Hepcidin kann eine Anämie sein (3). Die erhöhte Hepcidinproduktion bei Infektionen oder Entzündungen wird durch die Freisetzung von Zytokinen, insbesondere Interleukin 6 (IL-6), ausgelöst.

Im Jahre 2005 (5) wurde erstmals der Einfluss eines Marathonlaufes auf die Hepcidinantwort im Urin untersucht. Der maximale Anstieg wurde einen Tag nach dem Lauf ermittelt. Bei acht Frauen („responder“) fand sich ein starker Anstieg (4-27fach) im Vergleich zum Ausgangswert. Diese Veränderungen gleichen der Antwort auf chronische Infektionen bzw. Entzündungen. Diese Studie zeigte einen Einfluss von körperlichen Ausdauerleistungen auf Hepcidin und damit auf den Eisenstatus eines Athleten.

In der Zwischenzeit wurden diese Ergebnisse bestätigt (6). Nach einem intensiven Intervalltraining zeigte sich eine Hepcidinerhöhung im Urin drei Stunden nach der Leistung.

Kürzliche Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass Gewebshypoxie zur Bildung von zellulären reaktiven O<sub>2</sub>-Radikalen führt, die wiederum zur Freisetzung von IL-6 führt (7). Drei Stunden nach der durch Sport induzierten Hämolyse und dem Anstieg von IL-6 zeigte sich Hepcidin erhöht. IL-6 ist von allen Zytokinen am stärksten beteiligt, mit einem bis zu 100fachen Anstieg (8). Dabei wurde auch gezeigt, dass IL-6 aus der arbeitenden Muskulatur freigesetzt wurde in Abhängigkeit von der Intensität der Leistung.

Mit dem Anstieg von Hepcidin wird die Absorption von Eisen nach einer extremen körperlichen Leistung für längere Zeit limitiert, durch den hemmenden Effekt auf duodenale Enterozyten. D. h., die Eisenversorgung für die Erythropoese wird über längere Zeit unterdrückt. So könnte sich durch die erhöhte Hepcidinkonzentration, ähnlich wie bei chronischen Entzündungen, bei chronischen Ausdauerbelastungen ein Eisenmangel bzw. eine Eisenmangelanämie entwickeln.

Dies veranlasste uns zu der Hypothese, dass bei extremen Ausdauerleistungen die vermehrte Hepcidinbildung zu einem Eisenmangel führen kann.

Nach submaximalen Leistungen zeigte sich keine Hepcidinvermehrung.

Weitere Studien sind nötig, um diese neue Hypothese zu verifizieren oder zu falsifizieren.

### Literatur:

1. GANZ T: Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 102 (2003) 783-788.
2. DELABY C, PILARD N, CONCALVES AS, BEAUMONT C, CANONNE-HERGAUX F: Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. *Blood* 106 (2005) 3979-3984.



**Prof. Dr. med. Lothar Röcker**  
Medizinisches Versorgungszentrum  
Labor 28 AG, Berlin

3. **HUGMAN A:** Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. Clin Lab Haem 28 (2006) 75-83.
4. **NEMETH E, VALORE EV, TERRITO M, SCHILLER G, LICHTENSTEIN A, GANZ T:** Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. Blood 101 (2003) 2461-2463.
5. **ROECKER L, MEIER-BUTTERMILCH R, BRECHTEL L, NEMETH E, GANZ T:** Iron regulatory protein hepcidin is increased in female athletes after a marathon. Europ. J Appl Physiol 95 (2005) 569-571.
6. **PEELING P, DAWSON B, GOODMAN C, LANDERS G, TRINDER D:** Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. Europ. J Appl Physiol 103 (2008) 381-391.
7. **ALI MH, SCHLIDT SA, CHANDEL NS, HYNES KL, SCHUMACKER PT, GEWERTZ BL:** Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction. Am J Physiol 277 (1999) 1057-1065.
8. **HELGE JW, STALLKNECHT B, PEDERSEN BK ET AL.:** The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle. J Physiol 546 (2003) 299-305.

*Lothar Röcker, Berlin*