

MONIKA KASZTURA¹, MAGDALENA STUGIEWICZ², KAMIL KOBAK², WALDEMAR BANASIAK³, PIOTR PONIKOWSKI^{3, 4}, EWA A. JANKOWSKA^{3, 5}

¹*Zakład Immunologii Nowotworów*

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław

²*Studenckie Koło Naukowe przy Samodzielnej Pracowni Badań Układu Krążenia*

Katedra i Klinika Chorób Serca

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³*Ośrodek Chorób Serca, Klinika Kardiologii*

Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu

⁴*Katedra i Klinika Chorób Serca*

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁵*Samodzielna Pracownia Badań Układu Krążenia*

Katedra Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

E-mail: kasztura@iitd.pan.wroc.pl

„ŻELAZNE SERCE” – CO WIEMY, A CZEGO NIE WIEMY?*

WSTĘP

Niedobór żelaza jest najczęstszym deficytem żywieniowym na świecie i dotyczy około 1/3 populacji (ZIMMERMANN i HURRELL 2007). Zazwyczaj jest kojarzony z niedokrwistością, ale jak się okazuje, współistnieje bez niedokrwistości z wieloma schorzeniami przewlekłymi, w których ważnym elementem patofizjologii jest stan zapalny, takimi jak: przewlekła choroba nerek, choroba Parkinsona czy reumatoidalne zapalenie stawów (KELL 2009). Jak dotąd marginalizowano kwestię niedoboru żelaza u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, które stanowią zarówno najczęstszą przyczynę zgonów, jak i istotny problem finansowy służby zdrowia we współczesnych społeczeństwach.

Pierwsze doniesienia o niedoborze żelaza w chorobach serca pojawiły się już ponad 50 lat temu, ale zaskakująco przez kolejne lata problem ten zniknął z fachowej literatury. Dziś, w świetle nowych badań i danych, odkrywamy ten problem na nowo. Wiemy już, że niedobór żelaza jest bardzo częsty u chorych z niewydolnością serca, zarówno u tych z niedokrwistością, jak i tych z prawidłowym poziomem hemoglobiny (JANKOWSKA i współaut. 2010, 2013a, b, 2014). Pacjent z niewydolnością serca i niedoborem żelaza ma bardziej nasilone objawy choroby serca i zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu progresji choroby i zgonu (JANKOWSKA i współaut. 2010, 2011, 2013a, b). Ale od początku...

*Wszyscy autorzy są wykonawcami grantu NCN Sonata BIS nr 2012/05/E/NZ5/00590 pod tytułem „Niedobór żelaza a dysfunkcja mięśni szkieletowych w niewydolności serca” (kierownik: prof. dr hab. Ewa A. Jankowska) i ten artykuł powstał w ramach w/w współpracy.

PO CO KOMÓRCE ŻELAZO?

Obecnie wiemy, że żelazo odgrywa kluczową rolę dla przeżywalności wszystkich komórek, z których zbudowany jest nasz organizm (CAIRO i współaut. 2006, HOWER i współaut. 2009, HENTZE i współaut. 2010). W szczególności żelazo jest bezcenne dla komórek hematopoetycznych szpiku kostnego (komórek, z których powstają 3 główne typy komórek krwi: krwinki czerwone = erytrocyty, krwinki białe = leukocyty i płytki krwi = trombocyty), gdzie trafia 80% żelaza dostarczanego do całego organizmu (NEMETH 2008). Młode retykulocyty, stan niemowlęcy krwinek czerwonych, potrzebują go najwięcej do utkania koronkowej struktury hemu wbudowywanego w hemoglobinę. Ale są także inni potrzebujący, komórki o dużym obrocie energetycznym i metabolicznym, gdzie żelazo stanowi składową wielu enzymów i struktur uczestniczących w generowaniu i utylizacji energii oraz metabolizmie wewnątrzkomórkowym. Bez tych elementów, w skład których wchodzi żelazo, komórki nie mogą syntezować ani rozkładać cząsteczek białek, lipidów, węglowodanów czy kwasów nukleinowych, a co najważniejsze, nie są w stanie wytwarzać odpowiednich ilości energii (w postaci ATP), aby komórka mogła przeżyć (CAIRO i współaut. 2006, DUNN i współaut. 2007, ANDERSON i VULPE 2009).

Okazuje się, że utrzymanie odpowiedniego stężenia żelaza wewnątrz komórki jest ważnym miernikiem jej dobrostanu i sumarycznie przekłada się na funkcjonowanie samych organelli w komórce (mitochondria), całych komórek, tworzących je tkanek i narządów, a w końcu jako efekt netto, odpowiedni stan gospodarki żelazowej wpływa na funkcjonowanie całego organizmu i po-

pulacji ludzi zdrowych oraz tych z różnymi schorzeniami przewlekłymi (KELL 2009). W tym miejscu warto uzmysłowić sobie, jak ważne jest pobieranie przez komórkę żelaza z otoczenia, przenoszenie go w swoistych „cysternach przewozowych” we wnętrzu komórki (tzw. endosomach) i skierowanie do odpowiednich przedziałów komórkowych „zgłaszających” zapotrzebowanie na żelazo odpowiednimi sygnałami chemicznymi. Żelazo krąży więc nie tylko we krwi, ale jest nieustannie transportowane w obrębie organów, tkanek, komórek, przedziałów komórkowych (m.in. między cytozolem a mitochondriami), wreszcie struktur chemicznych będących na wyposażeniu niektórych białek (HOWER i współaut. 2009).

Z tej przyczyny zaburzenia gospodarki żelazowej prowadzą nie tylko do nieprawidłowego dojrzewania wszystkich typów komórek szpiku kostnego (krwinek czerwonych, białych i płytek krwi), co manifestuje się przede wszystkim odpowiednio: niedokrwistością, nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną (odpornościową) i zaburzeniami krzepnięcia (ANDREWS i współaut. 1999, HOWER i współaut. 2009, CAMASCHELLA i PAGANI 2010), ale także niedobór żelaza wiąże się z upośledzeniem funkcjonowania m.in. komórek budujących serce (kardiomiocytów) czy komórek mięśni szkieletowych (miocytów), których fizjologiczną rolą jest wykonywanie pracy mechanicznej zużywającej znaczne ilości energii (BEARD 2001, JANKOWSKA i współaut. 2013a). Zatem niedobór żelaza należy postrzegać jako patologię, która tradycyjnie i potocznie prowadzi do niedokrwistości, ale również jako stan związany z głębokim kryzysem energetycznym.

RÓŻNE OBLICZA NIEDOBORU ŻELAZA

Co tak naprawdę oznacza niedobór żelaza? Należy rozróżnić tutaj dwie postaci: niedobór żelaza bezwzględny (absolutny) oraz niedobór żelaza funkcjonalny (czynnościowy) (ANDREWS 1999, WISH 2006, GOODNOUGH i współaut. 2010, JANKOWSKA i współaut. 2013a). Stan absolutnego niedoboru żelaza oznacza, że wszelkie dostępne organizmowi magazyny żelaza są puste, a organizm nie potrafi ich zapęłnić najczęściej z powo-

du niedoboru żelaza w dostarczonym pożywieniu (i/lub problemów z jego wchłanianiem) lub nadmiernej utraty w przebiegu krwawień (GOODNOUGH i współaut. 2010). Czynnościowy niedobór żelaza oznacza natomiast to, że organizm posiada depozyty żelaza, nierzadko całkiem spore, ale komórki metabolizujące żelazo nie potrafią po to żelazo sięgnąć (WISH 2006). Żelazo jest zamknięte w komórkach układu siateczkowo-

śródbłonkowego i nie może się stamtąd wydostać i być wykorzystane przez inne komórki. Wydaje się, że głównym winowajcą tej sytuacji jest ogólnoustrojowy stan zapalny, którego odzwierciedleniem jest m.in. nadmierna produkcja cząsteczek prozapalnych (tzw. interleukin, zwłaszcza interleukiny 6, IL-6). Podczas infekcji uruchamiane są mechanizmy adaptacyjne, do których należy produkcja cząsteczek odpowiedzi immunologicznej, w tym także cytokin prozapalnych. Ponadto, elementem tej pierwotnej, adaptacyjnej reakcji jest nasilenie produkcji

hepcydyny przez wątrobę, w odpowiedzi na zwiększone stężenie IL-6, bo hepcydyna z jednej strony działa przeciwbakteryjnie (i ma zwalczyć infekcję), ale jednocześnie uruchamia mechanizmy, które zabierają i chowają żelazo przed agresywnymi mikroorganizmami (co zmniejsza ich potencjał biologiczny) (BABITT i LIN 2010). Nadmierna produkcja hepcydyny w perspektywie odległej może stać się bronią obosieczną, bo hepcydyna chowa żelazo w ten sposób, że nie mogą z niego skorzystać także metabolizujące żelazo komórki gospodarza.

JAK ROZPOZNAĆ NIEDOBÓR ŻELAZA I JAK ODRÓŻNIĆ NIEDOBÓR BEZWZGLĘDNY OD FUNKCYJALNEGO?

Rozróżnienie niedoboru żelaza bezwzględnego i czynnościowego jest ważne z punktu widzenia wyboru formy leczenia tych zaburzeń. W przypadku bezwzględnego niedoboru żelaza sugeruje się, że wystarczy zwiększyć podaż żelaza (drogą doustną lub dożylną). W przypadku niedoboru czynnościowego suplementacja żelaza nie jest rozwiązaniem problemu, bo w tym przypadku żelazo jest obecne w organizmie, ale nie tam, gdzie jest potrzebne (redystrybucja), gdyż zaburzone są mechanizmy transportu żelaza pomiędzy różnymi tkankami organizmu.

Należy podkreślić, że „złotym standardem” ilości żelaza w organizmie jest biopsja aspiracyjna szpiku kostnego z oceną zawartości tego mikroelementu, jednak jej zastosowanie jest limitowane inwazyjnością badania i ograniczoną dostępnością (GALE i współaut. 1963). Dlatego w codziennej praktyce klinicznej wykorzystuje się różne parametry (tzw. biomarkery) mierzone we krwi obwodowej, najczęściej stężenie ferrytyny w surowicy i Tsat (ang. transferrin saturation).

Bezwzględny niedobór żelaza, jako że odzwierciedla obniżone zasoby żelaza w organizmie, mierzony jest ilością krążącej w surowicy ferrytyny pochodzącej z komórek magazynujących żelazo, głównie hepatocytów (GOODNOUGH i współaut. 2010). Obecnie za absolutny niedobór żelaza uważa się sytuację, w której poziom ferrytyny w surowicy spada poniżej 30 µg/L (norma dla osób zdrowych). Jednak dla osób z chorobami przewlekłymi, takimi jak niewydolność serca, bezwzględny niedobór żelaza rozpoznaje się wówczas, gdy ferrytyna jest niższa niż 100 µg/L (JANKOWSKA i współaut. 2013b). Różnica w stężeniu ferrytyny wynika z faktu, że cząsteczka ta na-

leży do grupy tzw. białek ostrej fazy, których stężenie podnosi się w stanie zapalnym towarzyszącym niewydolności serca.

Parametrem odzwierciedlającym dostępność krążącego żelaza dla komórek jest współczynnik wysycenia transferryny żelazem, Tsat, czyli procent transferryny związanej z żelazem (stosunek stężeń żelaza do TIBC we krwi obwodowej pomnożony przez 100) (WISH 2006).

Podsumowując, chory cierpiący na przewlekłą niewydolność nerek lub niewydolność serca ma niedobór żelaza wtedy, kiedy stężenie ferrytyny wynosi <100 µg/L lub jeśli ze stężeniem ferrytyny 100–299 µg/L występuje Tsat <20%. Taka definicja niedoboru żelaza jest przyjmowana ilekroć suplementuje się dożylnie żelazo chorym ze stabilną niewydolnością serca (JANKOWSKA i współaut. 2010, 2013b; KLIP i współaut. 2013), natomiast w przypadku ostrej niewydolności serca, dane nakazują ostrożność w tej kwestii.

Coraz częściej sięgamy też po dodatkowe, nie będące jeszcze kanonami diagnostycznymi, markery obrazujące stan gospodarki żelazowej w organizmie: hepcydynę i rozpuszczalny receptor transferynowy (ang. serum transferrin receptor, sTfR).

Podczas gdy wysokie stężenie hepcydyny we krwi obwodowej manifestuje ostry stan zapalny w organizmie lub/i wysokie depozyty żelaza w komórkach, niskie stężenie hepcydyny odzwierciedla obniżone rezerwy żelaza w organizmie, niezależnie od towarzyszącego poziomu hemoglobiny (KEMNA i współaut. 2008, FRANCHINI współaut. 2010, HENTZE i współaut. 2010). Zatem, im niższe stężenie krążącej hepcydyny, tym głębsze niedobory zapasów żelaza w organizmie. Pa-

cyjenci ze stabilną skurczową niewydolnością serca rozwijają niedobór żelaza z towarzyszącym mu niskim stężeniem hepcydyny (a nie wysokim, co stwierdza się np. w przewlekłej chorobie nerek) (PASRICHA i współaut. 2010), co nie jest związane ani z niedokrwistością ani ze stanem zapalnym (JANKOWSKA i współaut. 2013b). Drugi ze wspomnianych markerów, rozpuszczalny receptor transferynowy, jest złączoną częścią białka zakotwiczonego w błonie komórkowej, odpowiedzialnego za efektywny transport kompleksu żelazo-transferyna do wnętrza komórki. Obniżenie dostępności żelaza w organizmie powoduje wzrost gęstości receptora transferynowego na powierzchni domagających się tego mikroelementu komórek i z nich właśnie po-

chodzi złuszczony, rozpuszczalny w surowicy fragment receptora transferynowego, którego stężenie możemy zmierzyć (SKIKNE 2008, KOULAOUZIDIS i współaut. 2009). Na podstawie tych dwóch nowych markerów, możemy więc wnioskować, że osoby, które mają niskie stężenie hepcydyny i wysokie stężenie rozpuszczalnego receptora transferynowego, nie mają zapasów żelaza w organizmie (niskie stężenie hepcydyny we krwi obwodowej) oraz, że komórki nie dostają żelaza adekwatnie do ich potrzeb metabolicznych (wysokie stężenie rozpuszczalnego receptora transferynowego we krwi obwodowej). Taką sytuację obserwuje się u wielu chorych z ostrą niewydolnością serca (JANKOWSKA i współaut. 2014).

NIEDOKRWISTOŚĆ, NIEDOBÓR ŻELAZA ... I NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Niewydolność serca jest stanem, w którym struktura i funkcja serca są na tyle upośledzone, że serce nie może zapewnić organizmowi odpowiedniego przepływu krwi, adekwatnego do aktualnych potrzeb metabolicznych (MCMURRAY i współaut. 2012). Przyczyną tej patologii może być zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie, wady zastawek serca, etc. Wyróżnia się dwie postaci niewydolności serca: przewlekłą i ostrą.

Należy podkreślić, że niedobór żelaza (definiowany jako ferrytyna <100 , Tsat $<20\%$) jest znacznie częstszy niż niedokrwistość wśród chorych z niewydolnością serca (JANKOWSKA i współaut. 2013b). Niedobór żelaza (definiowany jako stężenie ferrytyny <100 $\mu\text{g/L}$, lub stężenie ferrytyny 100-299 $\mu\text{g/L}$ oraz Tsat $<20\%$) występuje u 37% chorych z przewlekłą skurczową niewydolnością serca, w tym u 32% osób bez współistniejącej niedokrwistości i 57% z współistniejącą niedokrwistością (JANKOWSKA i współaut. 2010). Dane statystyczne z międzynarodowej analizy chorych z niewydolnością serca z 5 kohort z 3 krajów europejskich pokazują, że niedobór żelaza definiowany jak powyżej, stwierdzono u połowy pacjentów, w tym u 46% osób bez współistniejącej niedokrwistości i 61% z niedokrwistością (KLIP i współaut. 2013).

Również u chorych z ostrą niewydolnością serca niedobór żelaza (definiowany jak wyżej) jest bardzo częsty i dotyczy 65% pacjentów (JANKOWSKA i współaut. 2014). JANKOWSKA i współaut. (2014) zaproponowali również nową definicję niedoboru żelaza,

opartą na obniżonym stężeniu hepcydyny i jednocześnie podwyższonym stężeniu rozpuszczalnego receptora dla transferyny, na podstawie której niedobór żelaza rozpoznano u 37% pacjentów z ostrą niewydolnością serca.

W analizie dotyczącej chorych z przewlekłą niewydolnością serca niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia niedoboru żelaza były: płeć żeńska, większe nasilenie objawów niewydolności serca, a także podwyższone stężenia NT-proBNP (peptyd uwalniany do krwi przez niewydolne serce odzwierciedlający stopień aktywacji neurohormonalnej) i hs-CRP (jeden z markerów stanu zapalnego) (JANKOWSKA i współaut. 2010, KLIP i współaut. 2013).

Nie potwierdzono natomiast, jakoby istniał związek pomiędzy udziałem czynników zapalnych i podwyższonego stężenia hepcydyny w patogenezie niedoboru żelaza w przebiegu niewydolności serca, co było sugestią nefrologów. W naszych badaniach, zarówno u chorych ze skurczową przewlekłą niewydolnością serca (JANKOWSKA i współaut. 2010), jak i u chorych z ostrą niewydolnością serca (JANKOWSKA i współaut. 2014), niedobór żelaza współistnieje z bardzo obniżonym (a nie podwyższonym) stężeniem hepcydyny, bez towarzyszącej aktywacji zapalnej.

Wykazano ponadto, że u chorych z niewydolnością serca niedobór żelaza koreluje z gorszą tolerancją wysiłku fizycznego, większym nasileniem objawów depresyjnych, gorszą jakością życia, a ponadto zwiększa ryzyko hospitalizacji i zgonu (w tym zgonu z przy-

czyn sercowo-naczyniowych) (JANKOWSKA i współaut. 2010, KLIP i współaut. 2013).

Obecnie dysponujemy danymi z wielo-środkowego randomizowanego badania klinicznego z podwójnym zaślepieniem kontrolowanego placebo Ferinject® Assessment in Patients With IRon Deficiency and Chronic Heart Failure (FAIR-HF) (ANKER i współaut. 2009), wskazującymi na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dożylnego karboksymaltozy żelazowej (ang. ferric carboxymaltose, FCM) u chorych ze skurczową niewydolnością serca. W tym badaniu wzięło udział 459 pacjentów z niewydolnością serca, towarzyszącą niedokrwistością oraz niedoborem żelaza, którym podano dożylnie kompleks wodorotlenku żelaza III z karboksymaltozą (FCM) lub placebo. W ciągu 6 miesięcy leczenia dożylna suplementacja żelaza spowodowała poprawę ogólnego stanu klinicznego w samoocenie pacjentów oraz ocenianego przy

pomocy klasy czynnościowej NYHA (ang. New York Heart Association; czterogrupowa skala NYHA służy do klasyfikacji ciężkości objawów towarzyszących niewydolności serca), a także wydłużenie dystansu w teście marszu 6-minutowego oraz poprawę tzw. jakości życia zależnej od stanu zdrowia (ANKER i współaut. 2009). Korzystne efekty działania żelaza obserwowano zarówno u chorych z, jak i bez współistniejącej niedokrwistości (FILIPPATOS i współaut. 2013). Badanie to wykazało, że dożylnie leczenie żelazem jest bezpieczne i przynosi korzyści chorym z niewydolnością serca, co ważne także u tych bez towarzyszącej niedokrwistości. Badanie to stało się podstawą ujęcia w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, aby u chorych z objawową skurczową niewydolnością serca z niedoborem żelaza rozważyć suplementację żelaza drogą dożylną (MCMURRAY i współaut. 2012).

ŻELAZNE PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ

Wiemy ponad wszelką wątpliwość, że niedobór żelaza często towarzyszy niewydolności serca i nasila progresję tego zespołu klinicznego. Dostępne dane wskazują, że niedobór żelaza zwiększa ryzyko zgonu u pacjentów z niewydolnością serca.

Niestety nie potrafimy określić stopnia nasilenia niedoboru żelaza, ponieważ posługujemy się ciągle za mało precyzyjnymi parametrami pomiarowymi. Coraz częściej okazuje się, że dotychczasowe parametry, takie jak wysycenie transferryny żelazem i stężenie ferrytyny we krwi obwodowej, nie do końca odzwierciedlają stan gospodarki żelazowej w organizmie. Być może badane obecnie nowe biomarkery (hepcydyna, rozpuszczalny receptor transferynowy) pomogą w przyszłości bardziej precyzyjnie diagnozować ten stan.

Istnieje wiele nurtujących pytań w obszarze roli żelaza w patogenezie i progresji niewydolności serca. Choć męczliwości mięśni szkieletowych i nietolerancji wysiłku fizycz-

nego w niewydolności serca towarzyszy niedobór żelaza, a suplementacja żelaza takim chorym poprawia funkcję mięśni szkieletowych, niejasne są dokładne mechanizmy tłumaczące te obserwacje kliniczne.

Obecnie nasz interdyscyplinarny zespół zajmuje się próbą wytłumaczenia ważnych informacji klinicznych za pomocą eksperymentów prowadzonych przez biologów molekularnych. Między innymi badamy wpływ modulacji środowiska (w aspekcie dostępności żelaza i tlenu), w jakim hodowane są kardiomiocyty i miocyty (w warunkach spoczynkowych i podczas indukowanej pracy mechanicznej z zastosowaniem specjalnych systemów), na strukturę i funkcjonowanie w/w komórek, w tym także na ich stan energetyczny. Mamy nadzieję, że nasze eksperymenty choć w części wyjaśnią, dlaczego komórki mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych tak bardzo potrzebują żelaza.

„ŻELAZNE SERCE” – CO WIEMY, A CZEGO NIE WIEMY?

Streszczenie

Gospodarka żelazowa odgrywa fundamentalną rolę w homeostazie organizmu. Niedobór żelaza jest najczęstszym niedoborem pokarmowym na świecie i dotyczy około 1/3 populacji ogólnej, a u osób starszych i ze schorzeniami przewlekłymi jest jeszcze częstszy. Stąd zaburzenia gospodarki żelazowej pro-

wadzą do dysfunkcji w obrębie wszystkich hematopoetycznych linii komórkowych (erytrocytów, komórek odpowiedzi immunologicznej i trombocytów), ale także wiążą się z upośledzeniem funkcjonowania m.in. kardiomiocytów czy miocytów mięśni szkieletowych zużywających znaczne ilości energii. Istnieje

wiele nurtujących pytań w obszarze roli żelaza w patogenezie i progresji niewydolności serca. Choć mężczyźni mięśni szkieletowych i nietolerancji wysiłku fizycznego w niewydolności serca towarzy-

szy niedobór żelaza, a suplementacja żelaza takim chorym poprawia funkcję mięśni szkieletowych, niejasne są dokładne mechanizmy tłumaczące te obserwacje kliniczne.

IRON HEART – WHAT DO WE KNOW AND WHAT DON'T WE KNOW?

Summary

Iron metabolism is fundamental for homeostasis of the whole organism. Iron deficiency is the most common nutritional deficiency worldwide that affects more than one-third of the global population, with the highest prevalence in older people and those with chronic diseases. Deregulation of iron metabolism leads to dysfunction not only in all of haematopoietic cell lines (erythrocytes, cells involved in immune response and thrombocytes), but also

in cells of high energy demand, such as cardiomyocytes and skeletal myocytes. There are many issues that still need to be addressed in the field of pathogenesis and progression of heart failure. Although skeletal muscle fatigability and exercise intolerance in heart failure is assisted by iron deficiency, and iron supplementation improves muscle function, the exact mechanisms of these clinical observations remain unclear however.

LITERATURA

- ANDERSON G. J., VULPE C. D., 2009. *Mammalian iron transport*. Cell Mol. Life Sci. 66, 3241–3261.
- ANDREWS N. C., 1999. *Disorders of iron metabolism*. N. Engl. J. Med. 341, 1986–1995.
- ANKER S. D., COMIN COLET J., FILIPPATOS G. i współprac., 2009. *Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency*. N. Engl. J. Med. 361, 2436–2448.
- BABITT J. L., LIN H. Y., 2010. *Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD*. Am. J. Kidney Dis. 55, 726–741.
- BEARD J. L., 2001. *Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning*. J. Nutr. 131, 568S–579S.
- CAIRO G., BERNUZZI F., RECALCATI S., 2006. *A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells*. Genes Nutr. 1, 25–39.
- CAMASCHELLA C., PAGANI A., 2010. *Iron and erythropoiesis: a dual relationship*. Int. J. Hematol. 93, 21–26.
- DUNN L. L., SURYO RAHMANTO Y., RICHARDSON D. R., 2007. *Iron uptake and metabolism in the new millennium*. Trends Cell Biol. 17, 93–100.
- FILIPPATOS G., FARMAKIS D., COLET J. C. i współprac., 2013. *Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FA-IR-HF trial*. Eur. J. Heart Fail. 15, 1267–1276.
- FRANCHINI M., MONTAGNANA M., LIPPI G., 2010. *Hepcidin and iron metabolism: from laboratory to clinical implications*. Clin. Chim. Acta 411, 1565–1569.
- GALE E., TORRANCE J., BOTHWELL T., 1963. *The quantitative estimation of total iron stores in human bone marrow*. J. Clin. Invest. 42, 1076–1082.
- GOODNOUGH L. T., NEMETH E., GANZ T., 2010. *Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis*. Blood 116, 4754–4761.
- HENTZE M. W., MUCKENTHALER M. U., GALY B., CAMASCHELLA C., 2010. *Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism*. Cell 142, 24–38.
- HOWER V., MENDES P., TORTI F. M. i współprac., 2009. *A general map of iron metabolism and tissue-specific subnetworks*. Mol. Biosyst. 5, 422–443.
- JANKOWSKA E. A., ROZENTRYT P., WITKOWSKA A. i współprac., 2010. *Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure*. Eur. Heart J. 31, 1872–1880.
- JANKOWSKA E. A., ROZENTRYT P., WITKOWSKA A., NOWAK J., HARTMANN O. i współprac., 2011. *Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure*. J. Card Fail. 17, 899–906.
- JANKOWSKA E. A., VON HAEHLING S., ANKER S. D., MACDOUGALL I. C., PONIKOWSKI P., 2013a. *Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives*. Eur. Heart J. 34, 816–829.
- JANKOWSKA E. A., MALYSZKO J., ARDEHALI H., KOC-ZORAWSKA E., BANASIAK W. i współprac., 2013b. *Iron status in patients with chronic heart failure*. Eur. Heart J. 34, 827–834.
- JANKOWSKA E. A., KASZTURA M., SOKOLSKI M. i współprac., 2014. *Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure*. Eur Heart J. (w druku).
- KELL D. B., 2009. *Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases*. BMC Med. Genomics 8, 2.
- KEMNA E. H., TJALSMA H., WILLEMS H. L., SWINKELS D. W., 2008. *Hepcidin: from discovery to differential diagnosis*. Haematologica 93, 90–97.
- KLIP I. T., COMIN-COLET J., VOORS A. A. i współprac., 2013. *Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis*. Am. Heart J. 165, 575–582.
- KOULAOUZIDIS A., SAID E., COTTIER R., SAED A. A., 2009. *Soluble transferrin receptors and iron deficiency, a step beyond ferritin. A systematic review*. J. Gastrointest. Liver Dis. 18, 345–352.
- McMURRAY J. J., ADAMOPOULOS S., ANKER S. D. i współprac., 2012. *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur. J. Heart Fail. 14, 803–869.

- NEMETH E., 2008. *Iron regulation and erythropoiesis*. Curr. Opin. Hematol. 15, 169–175.
- PASRICHA S. R., FLECKNOE-BROWN S. C., ALLEN K. J. i współaut., 2010. *Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update*. Med. J. Aust. 193, 525–532.
- SKIKNE B. S., 2008. *Serum transferrin receptor*. Am. J. Hematol. 83, 872–885.
- WISH J. B., 2006. *Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation*. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 1 (Suppl 1), S4–S8.
- ZIMMERMANN M. B., HURRELL R. F., 2007. *Nutritional iron deficiency*. Lancet 370, 511–520.