



Vol. 2 Núm. 1 2026- ISSN: 3119-7132 (En línea)

Recibido: 10 de marzo de 2026 Aceptado: 30 de junio de 2026

ARTÍCULO REVISIÓN

<https://doi.org/10.58719/hdedc956>

MICROBIOTA INTESTINAL EN LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO: IMPACTO SOBRE LA HORMONA PEPTIDICA HEPCIDINA

INTESTINAL MICROBIOTA IN THE REGULATION OF IRON METABOLISM: IMPACT ON THE PEPTIDE HORMONE HEPCIDIN

Jorge L. Gutiérrez 

Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago. Chile.

Autor de Correspondencia:Dr. Jorge L. Gutiérrez Pajares
gutierrezjor@docente.ubo.cl

Cómo citar este artículo: Gutiérrez, J. (2026). Microbiota intestinal en la regulación del metabolismo del hierro: impacto sobre la hormona peptídica hepcidina. *Revista de Investigación Intercultural Asampitakoyete*, 2(1), 49 – 60. <https://doi.org/10.58719/hdedc956>

RESUMEN

El hierro es esencial para procesos como el transporte de oxígeno, la respiración celular y la síntesis de ADN, pero tanto su déficit como su exceso generan alteraciones fisiológicas importantes. La hepcidina, sintetizada principalmente en hepatocitos, emerge como el regulador central del metabolismo sistémico del hierro al inducir la internalización y degradación de la ferroportina, reduciendo así la absorción intestinal y la liberación de hierro desde macrófagos y hepatocitos. La microbiota intestinal, compuesta por billones de microorganismos con funciones metabólicas e inmunológicas, también modula esta red regulatoria. Estudios en modelos animales señalan que regula la expresión de hepcidina y la concentración sérica de hierro. Además, la disbiosis intestinal, que promueve la inflamación sistémica, incrementa la hepcidina y contribuye a la anemia asociada a inflamación. Por otro lado, la evidencia disponible sugiere que probióticos y prebióticos pueden influir favorablemente en la absorción de hierro, posiblemente mediante la modulación de la microbiota, la integridad intestinal y la reducción de hepcidina. Esta revisión aborda la relación entre microbiota intestinal, hepcidina y homeostasis del hierro, destacando su relevancia en la anemia.

Palabras clave: microbiota intestinal, hierro, hepcidina, inflamación, homeostasis

ABSTRACT

Iron is essential for processes such as oxygen transport, cellular respiration, and DNA synthesis, but both deficiency and excess can lead to significant physiological alterations. Hepcidin,



synthesized primarily in hepatocytes, has emerged as the central regulator of systemic iron metabolism by inducing the internalization and degradation of ferroportin, thereby reducing intestinal absorption and iron release from macrophages and hepatocytes. The gut microbiota, composed of trillions of microorganisms with metabolic and immunological functions, also modulates this regulatory network. Studies in animal models indicate that it regulates hepcidin expression and serum iron concentration. Furthermore, intestinal dysbiosis, which promotes systemic inflammation, increases hepcidin and contributes to inflammation-associated anemia. On the other hand, available evidence suggests that probiotics and prebiotics can favorably influence iron absorption, possibly by modulating the microbiota, intestinal integrity, and reducing hepcidin. This review addresses the relationship between gut microbiota, hepcidin and iron homeostasis, highlighting its relevance in anemia.

Keywords: gut microbiota, iron, hepcidin, inflammation, homeostasis.

INTRODUCCIÓN

El hierro es un micronutriente esencial para una gran cantidad de procesos biológicos, que incluyen el transporte de oxígeno, la respiración celular y la síntesis de ADN (Enko, 2025; Kalousdian et al., 2025; Liu et al., 2025). Es notable, tanto un déficit de hierro y una sobrecarga de hierro pueden conducir a problemas de salud.

El principal regulador de la homeostasis sistémica del hierro es la hepcidina, una hormona peptídica de 25 aminoácidos principalmente sintetizada en los hepatocitos (Kulaksiz et al., 2004). La hepcidina controla la absorción de hierro a través de su unión a la ferroportina que es exportador exclusivo de hierro en enterocitos, macrófagos y hepatocitos. Al unirse, la hepcidina gatilla la internalización y degradación de ferroportina, bloqueando así de manera efectiva el flujo de hierro de estas células hacia la circulación (Delaby et al., 2005; Nemeth et al., 2006).

La expresión transcripcional de hepcidina es modulada por el nivel del almacenamiento de hierro intracelular, la demanda eritropoyética, la hipoxia y procesos inflamatorios. Cuando la reserva de hierro es elevada o hay un proceso infeccioso, se eleva la expresión de hepcidina, que restringe la absorción duodenal del hierro de la dieta e inhibe la liberación del hierro por los

macrófagos, células del sistema inmune que se encargan de fagocitar eritrocitos senescentes (que contienen hierro) (Knutson et al., 2005; Nicolas et al., 2002; Pigeon et al., 2001). Por otro lado, cuando hay deficiencia de hierro o una elevada activación de la eritropoyesis, se disminuye la expresión de hepcidina mediante señales como la eritropoyetina y la hormona eritroferona, que permite una mayor movilización del hierro (Castro et al., 2021; Frazer et al., 2002; Lainé et al., 2012; Myneni et al., 2026; Pinto et al., 2008).

Recientemente, la evidencia experimental está demostrando que la microbiota intestinal, comunidad de microorganismos que reside en el tracto gastrointestinal, tiene un papel importante en la modulación de la expresión de hepcidina, y consecuentemente, en el metabolismo del hierro e impacto en la anemia. Esta revisión examina los mecanismos de interacción entre la microbiota intestinal y la regulación del metabolismo del hierro a través de la hepcidina con implicaciones en la salud humana, en particular, la anemia.

El metabolismo del hierro y el papel central de hepcidina

El hierro principalmente se absorbe en el duodeno y el yeyuno proximal, donde el hierro de la dieta es químicamente reducido y

transportado a través de la membrana apical de los enterocitos vía el transportador de metales divalentes (DMT1) (West & Oates, 2008; Woloshun et al., 2022). Al interior del enterocito, el hierro puede ser almacenado como ferritina o exportado a la circulación vía la proteína transportadora ferroportina (SLC40A1) en la membrana basolateral (Bergamaschi et al., 2017; Theil et al., 2012).

La ferroportina, además de ser expresada en el enterocito, se encuentra presente en macrófagos, hepatocitos, eritroblastos, sincitiotrofoblastos placentarios, neuronas y astrocitos. En los macrófagos, incluyendo las células de Kupffer del hígado, se encuentra una elevada expresión de ferroportina que permite la liberación de hierro proveniente de eritrocitos senescentes fagocitados, y que representa la mayor contribución diaria de hierro al plasma (Johnson et al., 2010; Soe et al., 2009, 2010).

El hígado, el principal órgano que almacena hierro unido a ferritina, expresa ferroportina para facilitar la liberación de este metal en condiciones de demanda sistémica (Takami & Sakaida, 2011; Theurl et al., 2005). En eritroblastos de la médula ósea se ha encontrado una expresión transiente de ferroportina durante la diferenciación celular, potencialmente regulando la disponibilidad de hierro durante la síntesis de hemoglobina (Zhang et al., 2011, 2018). En los sincitiotrofoblastos, la ferroportina se expresa en la cara de la membrana plasmática que se dirige al feto para asegurar la transferencia materno-fetal del hierro durante el desarrollo fetal (Gruper et al., 2005). Interesantemente, se ha detectado que la ferroportina se expresa en neuronas y astrocitos del sistema nervioso central (Wu et al., 2004), indicando su importancia en la homeostasis de hierro en el cerebro y su relevancia en enfermedades neurodegenerativas.

La hepcidina, que principalmente se produce en hepatocitos (Roy & Andrews, 2005), se une

directamente a la porción extracelular de la ferroportina, específicamente a las cisteínas 326 y 328, que forman una unión disulfídica crítica para la unión a hepcidina (Gagliardo et al., 2008; Nemeth et al., 2006). Esta unión induce la endocitosis de ferroportina y su degradación (Ross et al., 2012). Esto conlleva a una rápida reducción de la ferroportina en la membrana plasmática, disminuyendo la liberación de hierro de los enterocitos, macrófagos y hepatocitos (Nemeth et al., 2004; Prentice, 2017). Una deficiencia en hepcidina por mutación genética en causa la hemocromatosis hereditaria (Hattori et al., 2012); mientras que, una inflamación crónica conduce a un exceso en hepcidina que conduce a una anemia crónica (Besson et al., 2017).

La expresión génica de hepcidina (HAMP) está fuertemente regulada por la cantidad de hierro almacenado intracelularmente, la actividad eritropoyética, hipoxia e inflamación. La vía de la proteína morfogenética de hueso (BMP) constituye el eje central de esta regulación. La transferrina conteniendo hierro envía señales a través de hemojuvelina (HJV), un co-receptor de la BMP ubicado en la membrana plasmática de los hepatocitos, que potencia la señalización intracelular de los ligandos extracelulares BMP2 y BMP6 al unirse al receptor BMPRI/BMPRII (Besson et al., 2017). La activación de este receptor fosforila SMAD1, SMAD5 y SMAD8, que se unen a SMAD4, y se trasladan al núcleo para unirse a elementos de respuesta a BMP en el promotor de HAMP, iniciando así la transcripción del gen hepcidina (Wang et al., 2005). Durante la deficiencia de hierro, la enzima matriptasa-2 (TMPRSS6) antagoniza esta ruta mediante la degradación de la HJV en la membrana plasmática, atenuando la señalización de BMP y reduciendo la expresión de hepcidina (Béliveau et al., 2019; Finberg et al., 2010).

En una ruta paralela, estímulos inflamatorios vía la interleucina 6 (IL-6) se unen a su receptor en el hepatocito, activando STAT3, promoviendo su

translocación a núcleo para unirse al promotor de HAMP (Pietrangelo et al., 2007). Este mecanismo se sugiere que controla el aumento de hepcidina característico de la anemia durante una inflamación crónica (Navidifar et al., 2025; Parreira et al., 2026). Adicionalmente, la activina B, miembro de la familia de BMP que también es secretada durante procesos inflamatorios, sinergiza con IL-6 para amplificar el aumento de hepcidina (Besson et al., 2012).

La supresión eritropoyética de hepcidina actúa vía eritroferrona, secretada por los eritroblastos en respuesta a la eritroferrona, que directamente inhibe a los ligandos BMP6 y BMP2, previniendo así la activación de la vía SMAD (Pasricha et al., 2016). Asimismo, la hipoxia suprime la expresión de hepcidina (Sonnweber et al., 2014). Estas rutas aseguran un control preciso de la expresión de hepcidina para mantener los requerimientos fisiológicos de hierro en el cuerpo.

Microbiota intestinal

El tracto digestivo humano aloja un amplio ecosistema de trillones de microorganismos, bacterias, arqueas, hongos y virus, que contribuyen a la fisiología del hospedero. En un individuo adulto se estima que su intestino alberga 10^{13} – 10^{14} microorganismos, con un genoma colectivo que codifica para más genes que el genoma humano (Abuhassan et al., 2026; Hou et al., 2022). Los filos dominantes de bacterias en humanos son Firmicutes y Bacteroidetes, que juntos alcanzan cerca del 90 % de la microbiota intestinal, así como Proteobacteria, Actinobacteria, y Verrucomicrobia (Hayashi et al., 2002; Heravi et al., 2023). La composición de este ecosistema varía sustancialmente entre individuos y es moldeada por el bagaje genético, la dieta, la edad, la geografía y la exposición a antibióticos.

La microbiota intestinal del colon favorece el metabolismo de nutrientes, produce vitaminas y ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

(Abuhassan et al., 2026; Martin et al., 2021). Los AGCC son producidos en el intestino grueso por la fermentación bacteriana de fibras dietarias no digeridas en el intestino delgado (Frolova et al., 2022). Los principales AGCC producidos por la microbiota son butirato, propionato y acetato que mantienen la integridad de la barrera intestinal y modula la función inmune (Martin et al., 2021). Otros AGCC presentes en mucho menor cantidad pero con potencial benéfico para la salud son el valerato y caproato (Fitzgerald et al., 2025), con potencial para modular la función inmune (Jiang et al., 2013), y el formato, producido por varias especies del género Enterobacteriaceae y que regulan la producción de especies reactivas del oxígeno (Wenzel et al., 2020). Además, la microbiota sintetiza las vitaminas B12 y K2, modula el metabolismo de ácidos biliares y participa en la comunicación bidireccional del intestino con el sistema nervioso central (Abuhassan et al., 2026; Dalile et al., 2019; Martin et al., 2021).

Una alteración en la composición o actividad metabólica de la microbiota intestinal, conocida como disbiosis, ha sido asociada con un amplio rango de enfermedades (Heravi et al., 2023; Hou et al., 2022; Martin et al., 2021). La disbiosis involucra una reducción en la diversidad microbiana, pérdida de especies benéficas y sobrepoblación de especies potencialmente dañinas (Hou et al., 2022).

Conexión entre la microbiota intestinal y la regulación de hepcidina

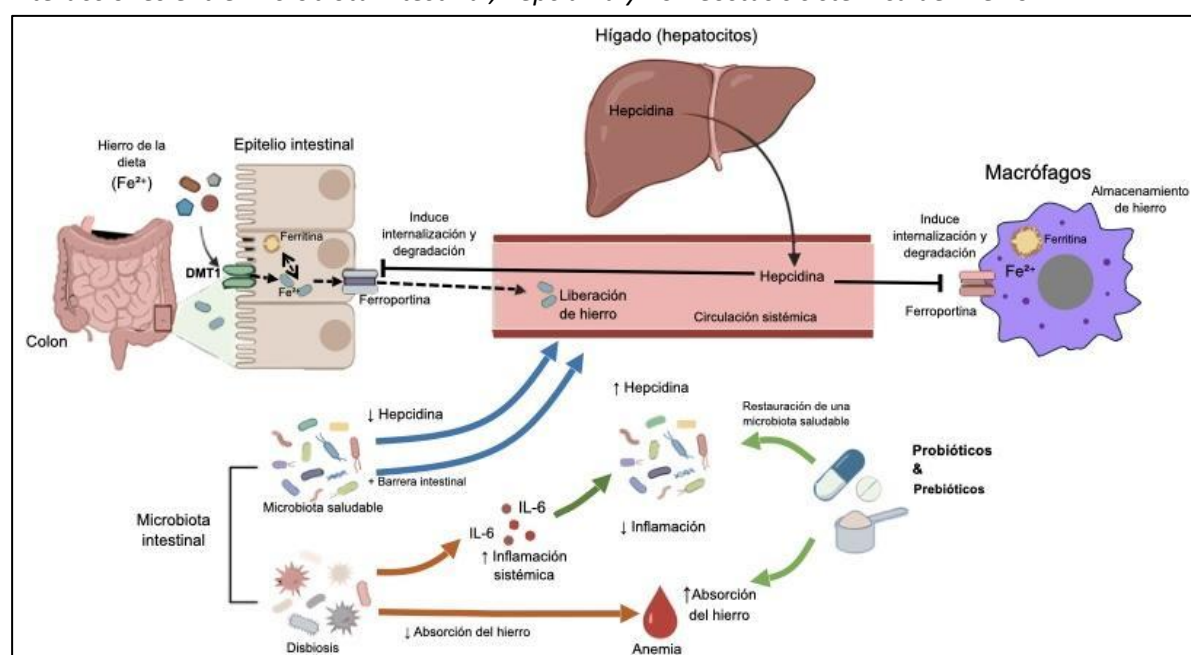
Una forma experimental de evaluar la contribución de la microbiota intestinal es mediante ensayos en roedores tratados con antibióticos de amplio espectro que drásticamente reduce las bacterias intestinales (ratones libres de gérmenes), donde se puede evaluar su contribución en procesos fisiológicos y patofisiológicos específicos. Deschemin et al. (2016) al comparar el metabolismo del hierro de

ratones libres de gérmenes con ratones controles encontraron que los ratones libres de gérmenes mostraron una significativa baja en la expresión del ARNm de hepcidina hepática y un incremento en la expresión de ferroportina en enterocitos duodenales y niveles elevados de hierro en suero. Para probar el papel de la microbiota, los ratones libres de gérmenes recibieron microbiota convencional (trasplante de microbiota intestinal) causando un

incremento de la expresión de hepcidina a niveles comparables con ratones controles (Deschemin et al., 2016). Este resultado fue validado independientemente por otro grupo de investigación (Noordine et al., 2024). Estos estudios demostraron que la presencia de microbiota intestinal es necesaria para normalizar la expresión de hepcidina y mantener la homeostasis de hierro sistémico (Fig. 1).

Figura 1

Interacciones entre microbiota intestinal, hepcidina y homeostasis sistémica del hierro



Inflamación intestinal y la regulación de hepcidina

La microbiota intestinal tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal y en la modulación de la inflamación sistémica. La disbiosis y una falla en la función de la barrera intestinal puede conducir al paso de productos bacterianos al torrente sanguíneo, como el lipopolisacárido (LPS), que pueden gatillar una respuesta inflamatoria sistémica y así elevar la expresión de hepcidina vía la señalización de IL-6/STAT3.

En un estudio en ratas, a las cuales se les administró oralmente alcohol y hierro, se encontró un aumento significativo de la hepcidina sérica comparado con ratas alimentadas con una dieta controlada. Este tratamiento dietario causó una disminución de los *Lactobacillus* y un aumento en *Bacteroides* y *Escherichia coli* en la microbiota intestinal. La administración de la cepa probiótica *Lactobacillus casei* strain Shirota, redujo la expresión de hepcidina y normalizó la comunidad de bacterias en el intestino de las ratas del grupo que recibieron un exceso de alcohol y hierro en la dieta (Li & Liang, 2022).

Probióticos, prebióticos y la regulación de hepcidina

Los probióticos y prebióticos tienen un papel importante en la regulación de microorganismos que habitan el intestino, manteniendo una comunidad estable y asociada con una buena salud; esto debido a que conservan la integridad de la barrera intestinal, regulan el sistema inmune y la producción de metabolitos como los AGCC. Los probióticos son microorganismos vivos adquiridos a través de la dieta que incrementan la diversidad de la microbiota, compiten con agentes patógenos y refuerzan la barrera intestinal. Por otro lado, los prebióticos son productos alimenticios no absorbidos por el intestino delgado, que pasan al intestino grueso y son metabolizados por bacterias del colon y con ello estimulan el crecimiento de microorganismos beneficiosos y promueven la elaboración de productos metabólicos favorables para la salud como los AGCC. Por ello, se considera que los probióticos y prebióticos son importantes para prevenir una disbiosis intestinal (Rau et al., 2024; Sanders et al., 2019; Yoo et al., 2024).

Así mismo, los probióticos y prebióticos pueden influenciar la homeostasis del hierro. Sin embargo, a la fecha, los ensayos clínicos que demuestran esta conexión es muy limitada, y la relación con hepcidina es usualmente inferida de manera indirecta. De esta manera, la literatura científica en este campo menciona al *Lactobacillus plantarum* 299v como el mejor probiótico estudiado y los galacto- y fructo-oligosacáridos como los prebióticos que regulan la absorción de hierro.

Una revisión sistemática y metaanálisis de 15 estudios científicos concluyó que el probiótico *Lactobacillus plantarum* 299v significativamente aumentó la absorción de hierro en humanos (Vonderheid et al., 2019). Aunque en este análisis no se entrega evidencia sobre la regulación de este probiótico sobre la expresión

de hepcidina, se puede inferir que podría encontrarse una disminución de esta hormona, para favorecer la absorción del hierro.

Dentro de los prebióticos, Marciano et al. (2015) usando un modelo de ratas anémicas demostraron que el prebiótico oligofructosa redujo los niveles de hepcidina en la orina. Asimismo, en otro estudio se encontró que la oligofructosa incrementó la absorción de hierro en ratas anémicas (Freitas et al., 2012). De igual manera, se ha demostrado que galacto-oligosacáridos derivados de lactulosa y kojibiosa redujeron los niveles circulantes de hepcidina e incrementaron la concentración de hemoglobina en sangre en ratas anémicas (Laparra et al., 2014).

En resumen, estos estudios indican que intervenciones dirigidas hacia la microbiota intestinal pueden regular la absorción del hierro. Más investigaciones, en particular de tipo clínicas, se requieren para concretamente garantizar el impacto de probióticos y prebióticos en la homeostasis del hierro en seres humanos.

CONCLUSIÓN

La literatura científica permite destacar una relación entre la microbiota intestinal y la regulación del metabolismo del hierro a través de la hormona peptídica hepcidina. Esta conexión permite establecer rutas regulatorias importantes, para el desarrollo de estrategias terapéuticas en casos de desórdenes en el metabolismo del hierro, como la anemia por deficiencia de hierro, anemias por inflamación crónica y un exceso de hierro en sangre. Por ello, más estudios clínicos se requieren para identificar probióticos y prebióticos específicos que puedan ser utilizados en el tratamiento de seres humanos. Asimismo, se sugieren estudios más detallados, para comprender el impacto de metabolitos bacterianos, como los AGCC, sobre la hepcidina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abuhassan, Q., Atoom, A., Ganesan, S., Panigrahi, R., Kumar, V., Sharma, V., Chauhan, A., & Shodikulova, G. (2026). The microbiome-epigenome axis: Regulation of host genome function across development and disease. *Cancer Treatment and Research Communications*, 48, 101299. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2026.101299>
- Béliveau, F., Tarkar, A., Dion, S., Désilets, A., Ghinet, M., Boudreault, P., St-Georges, C., Marsault, É., Paone, D., Collins, J., Macphee, C., Campobasso, N., Groy, A., Cottom, J., Ouellette, M., Pope, A., & Leduc, R. (2019). Discovery and Development of TMPRSS6 Inhibitors Modulating Hepcidin Levels in Human Hepatocytes. *Cell Chemical Biology*, 26(11), 1559-1572.e9. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.09.004>
- Bergamaschi, G., Di Sabatino, A., Pasini, A., Ubezio, C., Costanzo, F., Grataroli, D., Masotti, M., Alvisi, C., & Corazza, G. (2017). Intestinal expression of genes implicated in iron absorption and their regulation by hepcidin. *Clinical Nutrition*, 36(5), 1427-1433. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.021>
- Besson, C., Gineste, A., Latour, C., Gourbeyre, O., Meynard, D., Martin, P., Oswald, E., Coppin, H., & Roth, M. (2017). Hepcidin upregulation by inflammation is independent of Smad1/5/8 signaling by activin B. *Blood*, 129(4), 533-536. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-748541>
- Besson, C., Latour, C., Kautz, L., Bertrand, J., Ganz, T., Roth, M., & Coppin, H. (2012). Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron-regulatory peptide hepcidin through Smad1/5/8 signaling. *Blood*, 120(2), 431-439. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-411470>
- Castro, M., Gera, S., Ruiz, M., Feola, M., Gumerova, A., Planoutene, M., Clementelli, C., Sangkhae, V., Casu, C., Kim, S., Ostland, V., Han, H., Nemeth, E., Fleming, R., Rivella, S., Lizneva, D., Yuen, T., Zaidi, M., & Ginzburg, Y. (2021). The hepcidin regulator erythroferrone is a new member of the erythropoiesis-iron-bone circuitry. *eLife*, 10, e68217. <https://doi.org/10.7554/eLife.68217>
- Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 16(8), 461-478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
- Delaby, C., Pilard, N., Gonçalves, A., Beaumont, C., & Canonne, F. (2005). Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. *Blood*, 106(12), 3979-3984. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2398>
- Deschemin, J., Noordine, M., Remot, A., Willemetz, A., Afif, C., Canonne, F., Langella, P., Karim, Z., Vaulont, S., Thomas, M., & Nicolas, G. (2016). The microbiota shifts the iron sensing of intestinal cells. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American*

- Societies for Experimental Biology*, 30(1), 252-261. <https://doi.org/10.1096/fj.15-276840>
- Enko, D. (2025). Physiology of Iron Metabolism. *Clinical Laboratory*, 71(3). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2024.241005>
- Finberg, K., Whittlesey, R., Fleming, M., & Andrews, N. (2010). Down-regulation of Bmp/Smad signaling by Tmprss6 is required for maintenance of systemic iron homeostasis. *Blood*, 115(18), 3817-3826. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-224808>
- Fitzgerald, B. G., Govind, M., Firth, I. J., Herold, L., Froment, J., Vancuren, S. J., Allen-Vercoe, E., Kimber, M. S., & Sorbara, M. T. (2025). Members of Lachnospiraceae produce valerate and caproate in response to short-chain fatty acids. *Microbiome*, 13(1), 201. <https://doi.org/10.1186/s40168-025-02220-9>
- Frazer, D., Wilkins, S., Becker, E., Vulpe, C., McKie, A., Trinder, D., & Anderson, G. (2002). Heparin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology*, 123(3), 835-844. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.35353>
- Freitas, K., Amancio, O., & de Moraes, M. (2012). High-performance inulin and oligofructose prebiotics increase the intestinal absorption of iron in rats with iron deficiency anaemia during the growth phase. *The British Journal of Nutrition*, 108(6), 1008-1016. <https://doi.org/10.1017/S0007114511006301>
- Frolova, M., Suvorova, I., Iablokov, S., Petrov, S., & Rodionov, D. (2022). Genomic reconstruction of short-chain fatty acid production by the human gut microbiota. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 949563. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.949563>
- Gagliardo, B., Faye, A., Jaouen, M., Deschemin, J., Canonne, F., Vaulont, S., & Sari, M. (2008). Production of biologically active forms of recombinant hepcidin, the iron-regulatory hormone. *The FEBS Journal*, 275(15), 3793-3803. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06525.x>
- Gruper, Y., Bar, J., Bacharach, E., & Ehrlich, R. (2005). Transferrin receptor co-localizes and interacts with the hemochromatosis factor (HFE) and the divalent metal transporter-1 (DMT1) in trophoblast cells. *Journal of Cellular Physiology*, 204(3), 901-912. <https://doi.org/10.1002/jcp.20349>
- Hattori, A., Tomosugi, N., Tatsumi, Y., Suzuki, A., Hayashi, K., Katano, Y., Inagaki, Y., Ishikawa, T., Hayashi, H., Goto, H., & Wakusawa, S. (2012). Identification of a novel mutation in the HAMP gene that causes non-detectable hepcidin molecules in a Japanese male patient with juvenile hemochromatosis. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, 48(3), 179-182. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2012.01.002>
- Hayashi, H., Sakamoto, M., & Benno, Y. (2002). Phylogenetic analysis of the human gut microbiota using 16S rDNA clone libraries and strictly anaerobic culture-based methods. *Microbiology and Immunology*, 46(8), 535-548. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2002.tb02731.x>
- Heravi, F., Naseri, K., & Hu, H. (2023). Gut Microbiota Composition in Patients with Neurodegenerative Disorders (Parkinson's and Alzheimer's) and Healthy Controls: A

- Systematic Review. *Nutrients*, 15(20), 43 65. <https://doi.org/10.3390/nu15204365>
- Hou, K., Wu, Z., Chen, X., Wang, J., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J., Wei, L., Li, J., & Chen, Z. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- Jiang, W., Sunkara, L., Zeng, X., Deng, Z., Myers, S., & Zhang, G. (2013). Differential regulation of human cathelicidin LL-37 by free fatty acids and their analogs. *Peptides*, 50, 129-138. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.10.008>
- Johnson, E., Sandgren, A., Cherayil, B., Murray, M., & Wessling, M. (2010). Role of ferroportin in macrophage-mediated immunity. *Infection and Immunity*, 78(12), 5099-5106. <https://doi.org/10.1128/IAI.00498-10>
- Kalousdian, A., Ardehali, M., & Ardehali, H. (2025). Iron Metabolism in Cardiovascular Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1480, 217-236. https://doi.org/10.1007/978-3-031-92033-2_15
- Knutson, M., Oukka, M., Koss, L., Aydemir, F., & Wessling, M. (2005). Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(5), 1324-1328. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409409102>
- Kulaksiz, H., Gehrke, S., Janetzko, A., Rost, D., Bruckner, T., Kallinowski, B., & Stremmel, W. (2004). Pro-hepcidin: Expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut*, 53(5), 735-743. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.022863>
- Lainé, F., Laviolle, B., Ropert, M., Bouguen, G., Morcet, J., Hamon, C., Massart, C., Westermann, M., Deugnier, Y., & Loréal, O. (2012). Early effects of erythropoietin on serum hepcidin and serum iron bioavailability in healthy volunteers. *European Journal of Applied Physiology*, 112(4), 1391-1397. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2097-7>
- Laparra, J., Díez, M., Herrero, M., & Moreno, F. (2014). Structural differences of prebiotic oligosaccharides influence their capability to enhance iron absorption in deficient rats. *Food & Function*, 5(10), 2430-2437. <https://doi.org/10.1039/c4fo00504j>
- Li, X., & Liang, H. (2022). Effects of Lactobacillus casei on Iron Metabolism and Intestinal Microflora in Rats Exposed to Alcohol and Iron. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 33(6), 470-476. <https://doi.org/10.5152/tjg.2022.21370>
- Liu, X., Zhang, X., Fan, Y., & Tan, K. (2025). Hepcidin: A multifaceted hormone in iron homeostasis and tumor biology. *Vitamins and Hormones*, 129, 317-360. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2024.10.003>
- Marciano, R., Santamarina, A., de Santana, A., Silva, M., Amancio, O., do Nascimento, C., Oyama, L., & de Morais, M. (2015). Effects of prebiotic supplementation on the expression of proteins regulating iron

- absorption in anaemic growing rats. *The British Journal of Nutrition*, 113(6), 901-908. <https://doi.org/10.1017/S0007114514004334>
- Martin, C., Marinelli, L., Blottière, H., Larraufie, P., & Lapaque, N. (2021). SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 80(1), 37-49. <https://doi.org/10.1017/S0029665120006916>
- Myneni, V., Parashar, A., Vitale, L., Szalayova, I., de Castro, L., & Mezey, E. (2026). Osteocyte-derived erythroferrone regulates liver hepcidin during stress erythropoiesis. *Blood Advances*, 10(7), 2408-2416. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025017231>
- Navidifar, T., Meftah, E., Baghsheikhi, H., Kazemzadeh, K., Karimi, H., & Rezaei, N. (2025). Dual role of hepcidin in response to pathogens. *Microbial Pathogenesis*, 203, 107496. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2025.107496>
- Nemeth, E., Preza, G., Jung, C., Kaplan, J., Waring, A., & Ganz, T. (2006). The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: Structure-function study. *Blood*, 107(1), 328-333. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2049>
- Nemeth, E., Tuttle, M., Powelson, J., Vaughn, M., Donovan, A., Ward, D., Ganz, T., & Kaplan, J. (2004). Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 306(5704), 2090-2093. <https://doi.org/10.1126/science.110474>
- Nicolas, G., Chauvet, C., Viatte, L., Danan, J., Bigard, X., Devaux, I., Beaumont, C., Kahn, A., & Vaulont, S. (2002). The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, 110(7), 1037-1044. <https://doi.org/10.1172/JCI15686>
- Noordine, M., Seyoum, Y., Bruneau, A., Baye, K., Lefebvre, T., Cherbuy, C., Canonne, F., Nicolas, G., Humblot, C., & Thomas, M. (2024). The microbiota and the host organism switch between cooperation and competition based on dietary iron levels. *Gut Microbes*, 16(1), 2361660. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2361660>
- Parreira, L., Teixeira, A., Siqueira, S., Siqueira, N., de Castro, M., Genaro, L., Pereira, I., Gallina, N., & Leal, R. (2026). The role of hepcidin in the inflammatory and iron homeostasis axis in inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 11, 25. <https://doi.org/10.21037/tgh-25-99>
- Pasricha, S., McHugh, K., & Drakesmith, H. (2016). Regulation of Hepcidin by Erythropoiesis: The Story So Far. *Annual Review of Nutrition*, 36, 417-434. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050731>
- Pietrangelo, A., Dierssen, U., Valli, L., Garuti, C., Rump, A., Corradini, E., Ernst, M., Klein, C., & Trautwein, C. (2007). STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo. *Gastroenterology*, 132(1), 294-300. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.018>
- Pigeon, C., Ilyin, G., Courselaud, B., Leroyer, P., Turlin, B., Brissot, P., & Loréal, O. (2001). A new mouse liver-specific gene, encoding a

- protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(11), 7811-7819. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008923200>
- Pinto, J., Ribeiro, S., Pontes, H., Thowfeequ, S., Tosh, D., Carvalho, F., & Porto, G. (2008). Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha. *Blood*, 111(12), 5727-5733. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-106195>
- Prentice, A. (2017). Clinical Implications of New Insights into Hepcidin-Mediated Regulation of Iron Absorption and Metabolism. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 71 Suppl 3, 40-48. <https://doi.org/10.1159/000480743>
- Rau, S., Gregg, A., Yaceczko, S., & Limketkai, B. (2024). Prebiotics and Probiotics for Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*, 16(6), 778. <https://doi.org/10.3390/nu16060778>
- Ross, S., Tran, L., Winters, A., Lee, K., Plewa, C., Foltz, I., King, C., Miranda, L., Allen, J., Beckman, H., Cooke, K. S., Moody, G., Sasu, B., Nemeth, E., Ganz, T., Molineux, G., & Arvedson, T. (2012). Molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin internalization requires ferroportin lysines, not tyrosines or JAK-STAT. *Cell Metabolism*, 15(6), 905-917. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.03.017>
- Roy, C., & Andrews, N. (2005). Anemia of inflammation: The hepcidin link. *Current Opinion in Hematology*, 12(2), 107-111. <https://doi.org/10.1097/00062752-200503000-00001>
- Sanders, M., Merenstein, D., Reid, G., Gibson, G., & Rastall, R. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: From biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10), 605-616. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>
- Soe, S., Apte, S., Andriopoulos, B., Andrews, M., Schranzhofer, M., Kahawita, T., Garcia, D., & Ponka, P. (2009). Nramp1 promotes efficient macrophage recycling of iron following erythrophagocytosis in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(14), 5960-5965. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900808106>
- Soe, S., Apte, S., Mikhael, M., Kayembe, L., Nie, G., & Ponka, P. (2010). Both Nramp1 and DMT1 are necessary for efficient macrophage iron recycling. *Experimental Hematology*, 38(8), 609-617. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2010.04.003>
- Sonnweber, T., Nachbaur, D., Schroll, A., Nairz, M., Seifert, M., Demetz, E., Haschka, D., Mitterstiller, A., Kleinsasser, A., Burtscher, M., Trübsbach, S., Murphy, A., Wroblewski, V., Witcher, D., Mleczko, K., Vecchi, C., Muckenthaler, M., Pietrangelo, A., Theurl, I., & Weiss, G. (2014). Hypoxia induced downregulation of hepcidin is mediated by platelet derived growth factor BB. *Gut*, 63(12), 1951-1959. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305317>
- Takami, T., & Sakaida, I. (2011). Iron regulation by hepatocytes and free radicals. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 48(2), 103-106. <https://doi.org/10.3164/jcbn.10-76>

- Theil, E., Chen, H., Miranda, C., Janser, H., Elsenhans, B., Núñez, M., Pizarro, F., & Schümann, K. (2012). Absorption of iron from ferritin is independent of heme iron and ferrous salts in women and rat intestinal segments. *The Journal of Nutrition*, 142(3), 478-483. <https://doi.org/10.3945/jn.111.145854>
- Theurl, I., Ludwiczek, S., Eller, P., Seifert, M., Artner, E., Brunner, P., & Weiss, G. (2005). Pathways for the regulation of body iron homeostasis in response to experimental iron overload. *Journal of Hepatology*, 43(4), 711-719. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.03.030>
- Vonderheid, S., Tussing, L., Park, C., Pauls, H., OjiNjideka, N., LaBomascus, B., McLeod, A., & Koenig, M. (2019). A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Probiotic Species on Iron Absorption and Iron Status. *Nutrients*, 11(12), 2938. <https://doi.org/10.3390/nu11122938>
- Wang, R., Li, C., Xu, X., Zheng, Y., Xiao, C., Zervas, P., Cooperman, S., Eckhaus, M., Rouault, T., Mishra, L., & Deng, C. (2005). A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression. *Cell Metabolism*, 2(6), 399-409. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.10.010>
- Wenzel, T., Gates, E., Ranger, A., & Klegeris, A. (2020). Short-chain fatty acids (SCFAs) alone or in combination regulate select immune functions of microglia-like cells. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 105, 103493. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2020.103493>
- West, A., & Oates, P. (2008). Subcellular location of heme oxygenase 1 and 2 and divalent metal transporter 1 in relation to endocytotic markers during heme iron absorption. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23(1), 150-158. <https://doi.org/10.1111/j.14401746.2007.05047.x>
- Woloshun, R., Yu, Y., Xu, X., Lee, J., Zhu, S., Shine, J., Ebea, P., Stevens, B., Vidyasagar, S., & Collins, J. (2022). Four AAs increase DMT1 abundance in duodenal brush-border membrane vesicles and enhance iron absorption in iron-deprived mice. *Blood Advances*, 6(10), 3011-3021. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005111>
- Wu, L., Leenders, A., Cooperman, S., Meyron, E., Smith, S., Land, W., Tsai, R., Berger, U., Sheng, Z., & Rouault, T. (2004). Expression of the iron transporter ferroportin in synaptic vesicles and the blood-brain barrier. *Brain Research*, 1001(1-2), 108-117. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.066>
- Yoo, S., Jung, S., Kwak, K., & Kim, J. (2024). The Role of Prebiotics in Modulating Gut Microbiota: Implications for Human Health. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4834. <https://doi.org/10.3390/ijms25094834>
- Zhang, D., Ghosh, M., Ollivierre, H., Li, Y., & Rouault, T. (2018). Ferroportin deficiency in erythroid cells causes serum iron deficiency and promotes hemolysis due to oxidative stress. *Blood*, 132(19), 2078-2087. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-842997>
- Zhang, D., Senecal, T., Ghosh, M., Ollivierre, H., Tu, T., & Rouault, T. (2011). Hepcidin regulates ferroportin expression and intracellular iron homeostasis of erythroblasts. *Blood*, 118(10), 2868-2877. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330241>