



Znaczenie niedoboru i nadmiaru żelaza w organizmie człowieka w patogenezie wybranych chorób systemowych

Magdalena Stawarz-Janeczek^{1*}, Katarzyna Szczeklik¹, Bożena Muszyńska², Jolanta Pytko-Polończyk¹

¹ Department of Integrated Dentistry, Jagiellonian University Medical College – Montelupich 4 Street, 31-155, Krakow, Poland

² Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College- Medyczna 9 Street, 30-688 Kraków, Poland

* corresponding author: magdalena.stawarz-janeczek@uj.edu.pl

RECEIVED: December 20, 2023 ■ **ACCEPTED:** January 8, 2024 ■ **PUBLISHED ONLINE:** March 25, 2024

KEYWORDS: Iron deficiency, iron deficiency anemia, ferroptosis, reactive oxygen species.



Iron is a microelement necessary for the functioning of most organisms. Maintaining proper iron homeostasis is extremely important because both its deficiency and excess are harmful to the body.

The aim of the study was to present the importance of the role of iron in the pathogenesis of diseases caused by its deficiency or excess.

According to estimates, about 30% of the global population has health problems due to iron deficiency, which is the main cause of anemia. Excess iron in the body, caused by a genetic disorder of its absorption and, more often, other reasons, stimulates oxidative stress with the formation of active hydroxyl radicals with subsequent damage to cells and organs, as well as cell death dependent on iron metabolism – ferroptosis. A number of diseases that involve overloading the body with this element may be related to ferroptosis, causing cancer, neurodegenerative diseases, ischemia-reperfusion damage, and damage to the kidneys and gastrointestinal tract, including the liver, pancreas or lungs.



WSTĘP

Żelazo jest mikroelementem niezbędnym do funkcjonowania większości organizmów i odgrywa istotne funkcje w procesach fizjologicznych człowieka [1,2,3]. Jako ważny składnik hemoglobiny, pełni zasadniczą rolę w transporcie tlenu przez erytrocyty [2]. Żelazo wchodzi też w skład mioglobiny oraz wielu białek enzymatycznych [3]. Posiada właściwości katalizowania różnorodnych reakcji oksydo-redukcyjnych w komórce, ale w formie wolnej ma również

zdolność do katalizowania reaktywnych związków tlenu (reactive oxygen species – ROS) [4]. Żelazo jest także kofaktorem hemoproteiny, katalazy (CAT) chroniącej komórkę przed stresem oksydacyjnym, a także białek niehemowych, wbudowane jest w aktywne centra białek enzymatycznych, jak peroksydaza czy CAT [5,6]. Żelazo bierze udział w syntezie DNA, oddychaniu komórkowym w mitochondriach, obronie gospodarza czy śmierci komórki [2]. Pierwiastek ten może występować na dwóch stopniach utlenienia: Fe(II) i Fe(III).

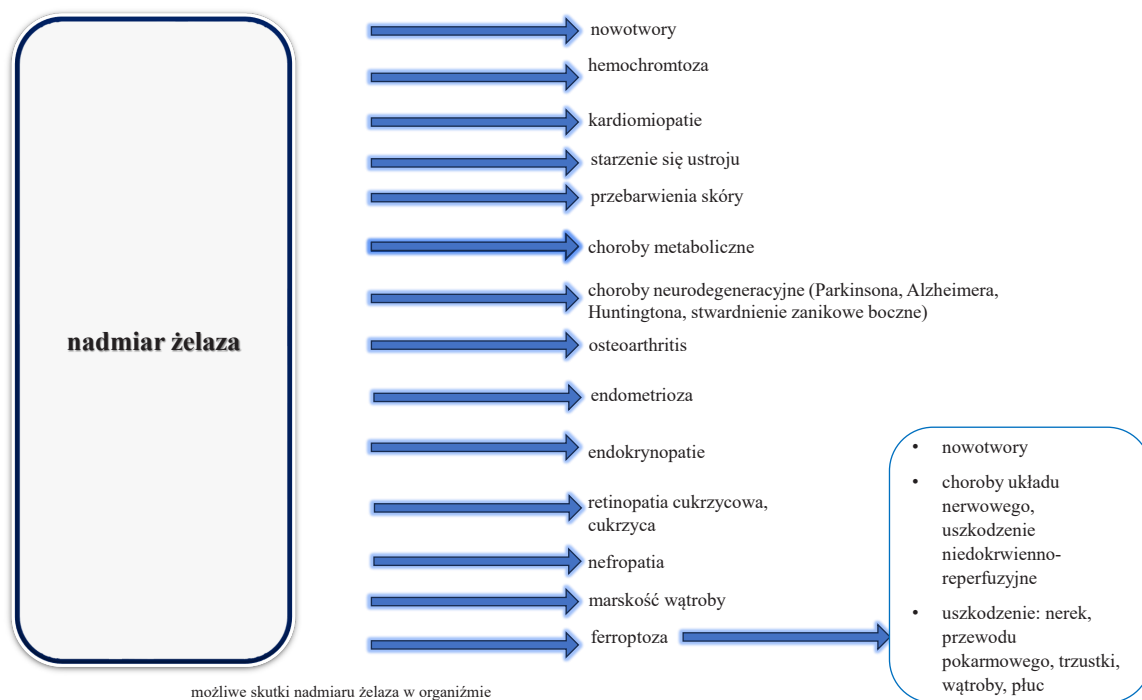


FIGURA 1. Skutki nadmiaru żelaza w organizmie człowieka

Stanowi 0,005% masy ciała dorosłego człowieka, a jego zawartość szacuje się na 38–50 mg/kg [3]. Utrzymanie prawidłowej homeostazy żelaza w organizmie człowieka jest niezwykle istotne, ponieważ zarówno jego niedobór, jak i nadmiar działają szkodliwie na organizm [7]. Najważniejszą w tym rolę odgrywają enterocyty, komórki błony śluzowej dwunastnicy, które biorą udział w wchłanianiu żelaza, makrofagi wchodzące w skład układu siateczkowo-śródbłonkowego, które uwalniają zmagazynowane w nich żelazo do krwi oraz komórki wątrobowe, w których syntetyzowana jest hepcydyna, najważniejszy hormon regulujący wchłanianie i uwalnianie żelaza z makrofagów [7,8]. Należy też podkreślić, że w organizmie człowieka nie występują mechanizmy regulujące aktywne wydalanie żelaza – jest to niezwykle ważne ze względu na jego zaoszczędzenie i utrzymanie homeostazy zwłaszcza u kobiet [1]. Skutkiem zaburzenia homeostazy tego pierwiastka może być przeciążenie żelazem, a zwiększający się stres oksydacyjny prowadzić może do nieodwracalnych uszkodzeń narządów wewnętrznych, co przy sprawnie działających mechanizmach oksydo-redukcyjnych jest bardzo rzadkie [8]. Na utrzymanie prawidłowej zawartości żelaza wpływają także przebyte infekcje [9].

W ostatnich latach podkreśla się zależność między dysbiozą mikrobioty jelitowej [gut microbiota] a występowaniem szeregu chorób przewlekłych, w tym metabolicznych, autoimmunologicznych, neurodegeneracyjnych, a także związanych z metabolizmem żelaza. Skład mikrobiomu jelitowego jest bowiem powiązany z zawartością żelaza w jelicie, a zaburzona mikrobiota jelitowa oraz homeostaza żelaza mają związek z występowaniem chorób metabolicznych, w tym cukrzycy typu 2 [10]. Nieprawidłowy metabolizm żelaza, w tym jego niedobór, zwiększa także ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, jak niewydolność mięśnia sercowego [10,11], a do rozwoju miażdżycy przyczynić się może przeciążenie żelazem. Należy podkreślić, że nie do końca jednak został poznany mechanizm odpowiadający za regulację metabolizmu tego pierwiastka w chorobach sercowo-naczyniowych [12]. Zaburzenie metabolizmu żelaza często występuje u chorych z otyłością [5], a jego podwyższony poziom obserwuje się w cukrzycy typu 2, która jest jedną ze składowych zespołu metabolicznego typowego dla choroby stłuszczeniowej wątroby z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD) [9].

ZABURZENIA POZIOMU ŻELAZA W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Nadmiar żelaza

Udowodniono, że zwiększony poziom żelaza wpływa na powstawanie rodnika hydroksylowego w wyniku reakcji Fentona, co poprzez szkodliwy wpływ na białka, lipidy, kwasy nukleinowe, węglowodany, może doprowadzić do uszkodzeń struktur komórkowych [2,5,9]. W warunkach homeostazy w organizmie człowieka wolne rodniki nie wpływają niekorzystnie na komórki, a nawet spełniają funkcje fizjologiczne, wpływając między innymi na śmierć komórek, biorą udział w przekazywaniu sygnałów, ale także zapobiegają infekcjom [13,14,15,16].

Stres oksydacyjny zaburza metabolizm tkanek, przyczyniając się do uszkodzeń istotnych składników i struktur komórkowych, m.in. białek, DNA, lipidów, cukrów, błon komórkowych [17]. W efekcie może przyczynić się do występowania wielu schorzeń, nie tylko o charakterze miejscowym, ale również ogólnym [17,13]. Zalicza się do nich m.in. cukrzycę, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), miażdżycę, schorzenia układu sercowo-naczyniowego, choroby tarczycy o podłożu autoimmunologicznym, nowotwory i choroby neurodegeneracyjne, a także choroby przyzębia czy narządu żucia [18,19]. Oksydacyjne uszkodzenia komórek są przyczyną ich starzenia się, a nawet ferroptozy [9]. Dixon stosunkowo niedawno (2012 r.) opisał ferroptozę, która jest nie do końca poznaną nową, poza apoptozą i nekrozą, postacią śmierci komórkowej, spowodowaną akumulacją reaktywnych form tlenu (ROS), w wyniku nadmiaru żelaza. Dochodzi w niej do peroksydacji lipidów i akumulacji toksycznych nadtlenków lipidów, szczególnie w błonach lipidowo-białkowych komórek, co w konsekwencji doprowadza do śmierci komórki [20,21]. Czynniki, które indukują ferroptozę mogą bezpośrednio lub pośrednio wpływać na peroksydazę glutationową poprzez różne szlaki biochemiczne. Skutkiem zmniejszenia ilości glutationu w komórce, zmniejsza się aktywność peroksydazy glutationowej 4 (GPX 4), katalizującej reakcję metabolizowania nadtlenków lipidów, które są utleniane przez żelazo Fe(II), stąd znaczna akumulacja lipidowych reakty-

wnych form tlenu (ROS) w komórkach, powodujących ich śmierć [20]. Ta indukowana żelazem peroksydacja lipidów, różni się jednak genetycznie i biochemicznie od innych form apoptozy, czyli regulowanej śmierci komórek. Ostatnie badania wykazały, że ferroptozę jest ściśle związana z procesami patofizjologicznymi wielu chorób, takich jak nowotwory, choroby układu nerwowego (choroby degeneracyjne mózgu, udar, stany pourazowe), uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne (np. po przeszczepach na-rządów, choroba niedokrwienno serca), uszkodzenie nerek (ostre i przewlekłe zapalenia i inne, rak nerki), przewodu pokarmowego (rak żołądka, rak jelit), trzustki (rak trzustki, cukrzyca typu 1), wątroby (rak wątrobowo-komórkowy, zapalenie, włóknienie wątroby), płuc (rak płuc, astma) [20]. Miao i wsp. (2022) wykazali związek ferroptozy z chorobą zwyrodnieniową stawów (osteoarthritis) [21]. Ma ona także związek z występowaniem otyłości i związanej z nią cukrzycy typu 2 oraz insulinooporności [22]. Jak wykazano, wiele schorzeń, które wiążą się z nadmierną akumulacją żelaza w organizmie, może być związanych z ferroptozą [20,23].

NIEDOBÓR ŻELAZA

Nawet około 30 % populacji człowieka ma problemem z powodu niedoboru żelaza (ID – iron deficiency). Przyczynia się do tego m.in. sposób odżywiania, przy czym większą podatność obserwuje się u wegetarian ze względu na gorsze wchłanianie niehemowej jego formy. Proces wchłaniania żelaza ma miejsce w dwunastnicy, skąd następnie jest ono transportowane do krwiobiegu, aby dostać się do szpiku kostnego i wątroby. Nowotwory złośliwe, zaburzenia autoimmunologiczne i infekcje wywołują zwiększone wydzielanie ilości cytokin zapalnych, a w konsekwencji zwiększenie syntezy hepcydyny w wątrobie, głównego hormonu regulującego metabolizm żelaza, doprowadzając do zmniejszenia jego wchłaniania do krwiobiegu i uwalniania z makrofagów [24]. ID może przebiegać bezobjawowo, zwłaszcza w początkowym okresie niedoboru, jak również z niedokrwistością (IDA – iron deficiency anaemia) lub bez. Ciężka IDA przyczynia się do niestabilności hemo-dynamicznej, a

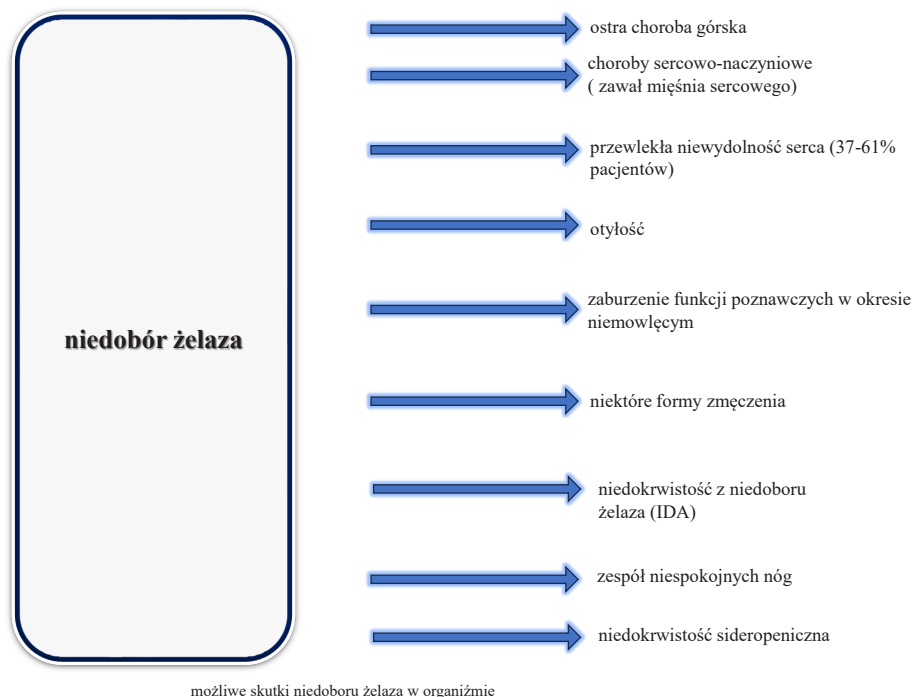


FIGURA 2. Skutki niedoboru żelaza w organizmie człowieka

ID oraz niedokrwistość mogą prowadzić do niewydolności serca oraz choroby niedokrwiennej serca [25]. ID stanowi główną przyczynę niedokrwistości na świecie. Istotą niedokrwistości z niedoboru żelaza (IDA) jest zmniejszenie syntezy hemoglobiny z następowym pojawieniem się hipochromicznych i mikrocytarnych erytrocytów. Do rozwoju IDA przyczynia się z jednej strony mniejsze spożycie żelaza lub zaburzenie jego wchłaniania, ale także zwiększone zapotrzebowanie tego pierwiastka przez organizm. Ma to miejsce np. w czasie ciąży czy w okresie dojrzewania, jak również przy dużej utracie krwi podczas miesiączki lub spowodowane przyczynami o charakterze przewlekłym (zmiany zapalne błony śluzowej przewodu pokarmowego, polipy, nowotwory przewodu pokarmowego). IDA występuje typowo w okresie zaostrzeń objawów klinicznych u części osób chorych cierpiących z powodu nieswoistych zapaleń jelit (inflammatory bowel disease – IBD), jak choroba Crohna, czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Uważa się, że 61% pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (chronic heart failure – HF) posiada niedobór żelaza, co przyczynia się ostatecznie do wzrostu ryzyka zgonu tych pacjentów [24]. Zależność ta jest najprawdopodobniej wieloczynnikowa. Niedokrwistość może występować także u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (chronic kidney disease –

CKD). Niedobór żelaza w ośrodkowym układzie nerwowym przyczynia się do występowania zespołu niespokojnych nóg (restless leg syndrome-RLS), jego niedobór powiązany jest także z niektórymi formami zmęczenia, ID może powodować zaburzenie funkcji poznawczych u niemowląt [24]. Przewlekły niedobór żelaza skutkuje zmniejszeniem syntezy hemoglobiny oraz erytropoezy w szpiku kostnym, a następnie występowaniem niedokrwistości sideropenicznej [2]. W przewlekłym niedoborze żelaza występują takie objawy jak zmęczenie, zawroty głowy, duszność, błądźliwość skóry, ponadto zaburzona jest funkcja komórek odpornościowych oraz pogarsza się wydolność mięśnia sercowego [2,3]. Niedobór żelaza współistnieje z otyłością [26,27]. Żelazo jest wchłaniane w dwunastnicy przy udziale niezwykle precyzyjnych mechanizmów, kontrolowanych m.in. przez hepcydynę, hormon wydzielany przez komórki wątrobowe [7,28]. Jedną z najczęstszych chorób genetycznych prowadzących do gromadzenia żelaza w organizmie jest hemochromatoza. Powodem jest z jednej strony niekontrolowane wchłanianie tego pierwiastka, z drugiej zaś brak systemów sprawnego usuwania żelaza, bowiem tracimy go jedynie podczas złuszczenia się komórek naskórka, nabłonka przewodu pokarmowego, a także podczas utraty krwi. Hemochromatoza spowodowana mutacją genu

HFE prowadzi do niedoboru hormonu hepcydyny i w konsekwencji zwiększonego wchłaniania żelaza w przewodzie pokarmowym i uwalniania go z makrofagów [28, 29, 30]. Efektem tego jest gromadzenie żelaza w organizmie, zwłaszcza u chorych homozygot C282Y i heterozygot C282Y/H63D HFE, a nadmierne nagromadzenie żelaza w wielu narządach prowadzi do ich uszkodzenia [28,30]. I tak rozwijają się takie choroby, jak marskość wątroby, cukrzyca, kardiomiopatia, artropatia, endokrynopatia, przebarwienia skóry i inne [28]. Hemochromatoza powoduje objawy kliniczne najczęściej u mężczyzn w średnim wieku i u kobiet po w okresie menopauzy [28]. Warto też nadmienić, że wykazano zależność między zwiększoną zawartością żelaza a starzeniem się ustroju [9]. Stwierdzono też, że żelazo odgrywa rolę w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, jak choroba Parkinsona, Alzheimer, Huntingtona, stwardnienie zanikowe boczne oraz w schorzeniach metabolicznych, nowotworach, w tym raku żołądka i raku piersi [9,22]. Niekorzystny wpływ nadmiaru żelaza obserwowano także w niedokrwieniu mózgu, gdzie dochodziło do większych oraz bardziej nasilonych jego uszkodzeń [31]. Jak wspomniano, nadmiar żelaza uszkadza układ kostno-stawowy, co często manifestuje się w hemochromatozie [31]. Należy też przytoczyć ostatnie badania Li G i wsp., którzy wykazali, że z powodu zwiększonej zawartości żelaza w ustroju ferroptozę w mechanizmie peroksydacji lipidów w komórkach endometrium może przyczyniać się do angiogenezy w endometrium i rozwoju endometriozy [32]. Poza „przeładowaniem” żelazem organizmu (nadmiernym gromadzeniem żelaza w tkankach) na skutek defektu genetycznego, wysokie jego stężenie skorelowane z wysokim stężeniem ferrytyny w surowicy, częściej wywołane jest innymi przyczynami. Wtórny nadmiar żelaza może być powodowany przewlekłą niedokrwistością hemolityczną, niedokrwistością syderoblastyczną, innymi typami niedokrwistości u leczonych wielokrotnymi przetoczeniami krwinek czerwonych, długotrwałą hemodializoterapią, przewlekłymi chorobami wątroby, alkoholową chorobą wątroby, wspomnianą już MASLD i innymi [28,33]. Wysznięto tezę, że żelazo odgrywa rolę w powstawaniu retinopatii cukrzycowej oraz nefropatii [9]. W przew-

lekłej niewydolności nerek często występuje niedokrwistość z powodu niedoboru erytropoetyny, niedoboru żelaza lub z innych przyczyn. W leczeniu stosuje się preparaty żelaza i pobudzające erythropoezę. Nadmiar żelaza może symulować stres oksydacyjny z powstawaniem wolnych rodników tlenowych z potencjalnym szkodliwym wpływem na organizm człowieka [4]. Należy jednak podkreślić, że żelazo, jak i inne pierwiastki stanowiące kofaktory enzymatycznych przeciwutleniaczy, pełnią rolę profilaktyczną i leczniczą w przewlekłej chorobie nerek [5]. Według niektórych badaczy, na skutek zanieczyszczenia środowiska, w tym palenia tytoniu, może dochodzić do gromadzenia w organizmie żelaza wchłoniętego z powietrza, co prawdopodobnie powinno być brane pod uwagę u pacjentów z chorobami serca, płuc i innych narządów [9,34]. Z powyższych powodów, sugeruje się okresową kontrolę ilości żelaza w organizmie chorego, przy pomocy prostych i dostępnych testów, jak oznaczenie stężenia żelaza, ferrytyny i całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC) we krwi [2,28].

Podsumowanie

Żelazo jest mikroelementem niezbędnym do funkcjonowania większości organizmów, stąd zaburzenie jego homeostazy może przyczyniać się do rozwoju wielu schorzeń ogólnoustrojowych. W pracy przedstawiono znaczenie żelaza w patogenezie wybranych chorób przebiegających z jego niedoborem lub nadmiarem. Szczególnie częsty, dotyczący około 30% populacji globalnej, jest niedobór żelaza z następstwami, przede wszystkim niedokrwistością sideropeniczną. Nadmiar żelaza w organizmie, spowodowany zaburzeniem genetycznym jego wchłaniania z objawami klinicznymi zwanymi hemochromatozą oraz częściej innymi przyczynami, w tym nabytymi, wiąże się z uszkodzeniami komórek i narządów w procesie stresu oksydacyjnego i jego następstw, z chorobami wątroby, nerek, trzustki, układu endokrynnego i innych. W ostatnich latach zwrócono uwagę na rolę śmierci komórki zależnej od przeciążenia organizmu żelazem, czyli ferroptozy i wiąże się ją z rozwojem chorób nowotworowych, neurodegeneracyjnych, uszkodzeniem nerek, wątroby, trzustki, płuc i innych narządów. Z uwagi na istotne

znaczenie żelaza dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka, sugeruje się okresowe kontrolowanie jego zawartości przy pomocy prostych testów laboratoryjnych, jak oznaczanie stężenia w surowicy żelaza, TIBC i ferrytyny. Co ciekawe, w roku 2011 Talbot i wsp. przeprowadzili badania na zdrowych ochotnikach, którym podawano profilaktycznie żelazo i wykazano, że mimo, że żelazo nie wpływało na poziom hematokrytu, miało wpływ na zmniejszenie rozwoju ostrej choroby górskiej (acute mountain sickness – AMS) [35]. Choroba ta występuje u około 50% osób, uprawiających wspinaczkę wysokogórską [24].

Resumo

Fero estas mikroelemento necesa por la funkciado de plej multaj organismoj. Subteni taŭgan feran homeostazon estas ege grava, ĉar kaj ĝia manko kaj troo estas malutilaj al la korpo. La celo de la studo estis prezenti la gravecon de la rolo de fero en la patogenezo de malsanoj kaŭzitaj de ĝia manko aŭ troo. Laŭ taksoj, ĉirkaŭ 30% de la tutmonda loĝantaro havas sanproblemojn pro fermanko, kiu estas la ĉefa kaŭzo de anemio. Troa kvanto de fero en la homa korpo, kaŭzita de genetika malfunkciado de ĝia sorbado kaj, pli ofte, aliaj kialoj, stimulas oksidativan streson kun la formado de aktivaj hidroksilaj radikaluloj kun posta damaĝo al ĉeloj kaj organoj, kaj ankaŭ ĉela morto dependa de fermetabolo – ferroptozo. Kelkaj malsanoj, kiuj implikas superŝarĝi la korpon per ĉi tiu elemento, povas esti rilataj al ferroptozo, kaŭzante kanceron, neŭrodegenerajn malsanojn, iskemi-reperfuzdamaĝon kaj damaĝon al la renoj kaj gastrointestinalaj vojoj, inkluzive de la hepato, pankreato kaj pulmoj.

Piŝmiennictwo

1. Opoka W, Muszyńska B, Rutkowska A, Schlegel-Zawadzka M, Płonka. Właściwości fizykochemiczne i biologiczne wybranych pierwiastków. 2015; Wydawnictwo ZOZ Ośrodek UMEA Shinoda-Kuracejo, 2015.
2. Vogt AS, Arsiwala T, Mohsen M, Vogel M, Manolova V, Bachmann MF. On Iron Metabolism and Its Regulation. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 27;22(9):4591. doi: 10.3390/ijms22094591.
3. Xiao L, Tang R, Wang J, Wan D, Yin Y, Xie L. Gut microbiota bridges the iron homeostasis and host health.

4. Nakanishi T, Kuragano T, Nanami M, Nagasawa Y, Hasuike Y. Misdistribution of iron and oxidative stress in chronic kidney disease. *Free Radic Biol Med.* 2019 Mar; 133: 248-253. doi: 10.1016
5. González-Domínguez Á, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, González-Domínguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 1;21(15):5529. doi: 10.3390
6. Su L, Zhang J, Gomez H, Kellum JA, Peng Z. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury. *Autophagy.* 2023 Feb;19(2):401-414. doi: 10.1080/15548627.2022.2084862
7. Bayraktar N, Bayraktar M, Ozturk A, Ibrahim B. Evaluation of the Relationship Between Aquaporin-1, Hepcidin, Zinc, Copper, and Iron Levels and Oxidative Stress in the Serum of Critically Ill Patients with COVID-19. *Biol Trace Elem Res.* 2022 Dec;200(12):5013-5021. doi: 10.1007
8. Kaczorowska-Hań B, Kaczor JJ. HFE protein impact on iron metabolism. *Dev Period Med.* 2017;21(2):85-90. doi: 10.34763/devperiodmed.20172102.8590
9. Chen WJ, Kung GP, Gnana-Prakasam JP. Role of Iron in Aging Related Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2022 Apr 28;11(5):865. doi: 10.3390
10. Xiao L, Tang R, Wang J, Wan D, Yin Y, Xie L. Gut microbiota bridges the iron homeostasis and host health. *Sci China Life Sci.* 2023 Sep;66(9):1952-1975. doi: 10.1007
11. Mause SF, Berger M, Lim HY, Vogt F, Brandenburg V, Stöhr R. Intravenous iron supplementation in heart failure patients induces temporary endothelial dysfunction with release of endothelial microvesicles. *Front Immunol.* 2023 Jan 24; 13:1092704. doi: 10.3389
12. Naito Y, Masuyama T, Ishihara M. Iron and cardiovascular diseases. *J Cardiol.* 2021 Feb;77(2):160-165. doi: 10.1016
13. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1): 44-84. doi: 10.1016
14. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol.* 2006 Jun;141(2):312-22. doi: 10.1104
15. Halliwell B. Reactive oxygen species (ROS), oxygen radicals and antioxidants: Where are we now, where is the field going and where should we go? *Biochem Biophys Res Commun.* 2022 Dec 10; 633:17-19. doi: 10.1016
16. Stopińska K, Marzec A. The role of oxidative stress in

- gestational diabetes. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*. 2023; 77:30-36. doi:10.18794
17. Wołonciej M, Milewska E, Roszkowska-Jakimiec W. Trace elements as an activator of antioxidant enzymes. *Postępy Hig Med Dośw (Online)*. 2016 Dec 31;70(0):1483-1498. doi:10.5604
 18. Dąbrowska Z, Bijowski K, Dąbrowska E, Pietruska M: Effect of oxidants and antioxidants on oral health. *Med. Og Nauk Zdr*. 2020; 26(2): 87-93. Doi: 10.26444/monz/122255
 19. Kryczyk J., Zagrodzki P.; Selen w chorobie Gravelosa-Basedowa. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2013; 67: 491-498 e-ISSN 1732-2693
 20. Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, Sun B, Wang G. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*. 2020 Feb 3;11(2):88. doi:10.1038
 21. Miao Y, Chen Y, Xue F, Liu K, Zhu B, Gao J, Yin J, Zhang C, Li G. Contribution of ferroptosis and GPX4's dual functions to osteoarthritis progression. *EBioMedicine*. 2022 Feb; 76:103847. doi:10.1016
 22. Zhang S, Sun Z, Jiang X, Lu Z, Ding L, Li C, Tian X, Wang Q. Ferroptosis increases obesity: Crosstalk between adipocytes and the neuroimmune system. *Front Immunol*. 2022 Nov 21; 13:1049936. doi:10.3389/fimmu.2022.1049936
 23. Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. *Cell*. 2022 Jul 7;185(14):2401-2421. doi:10.1016
 24. Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol*. 2020 Mar;104(3):153-161. doi:10.1111/ejh.13345
 25. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):233-248. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32594-0
 26. González-Domínguez Á, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, González-Domínguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 1;21(15):5529. doi:10.3390/ijms21155529
 27. Aguree S, Owora A, Hawkins M, Reddy MB. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Women with and without Obesity: NHANES 2001-2006. *Nutrients*. 2023 May 11;15(10):2272. doi:10.3390/nu15102272
 28. Mach T. Hemochromatoza. W: *Interna Szczeklika 2022*, red. P. Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2022: 1250-1254
 29. Nakamura T, Naguro I, Ichijo H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2019 Sep;1863(9):1398-1409. doi: 10.1016
 30. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010 Aug;139(2):393-408, 408.e1-2. doi:10.1053
 31. Mao H, Dou W, Chen K, Wang X, Wang X, Guo Y, Zhang C. Evaluating iron deposition in gray matter nuclei of patients with unilateral middle cerebral artery stenosis using quantitative susceptibility mapping. *Neuroimage Clin*. 2022; 34:103021. doi: 10.1016
 32. Li G, Lin Y, Zhang Y, Gu N, Yang B, Shan S, Liu N, Ouyang J, Yang Y, Sun F, Xu H. Endometrial stromal cell ferroptosis promotes angiogenesis in endometriosis. *Cell Death Discov*. 2022 Jan 17;8(1):29. doi:10.1038
 33. Antwi-Boasiako C, Dankwah GB, Aryee R, Hayfron-Benjamin C, Doku A, N'guessan BB, Asiedu-Gyekye IJ, Campbell AD. Serum Iron Levels and Copper-to-Zinc Ratio in Sickle Cell Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 21;55(5):180. doi:10.3390
 34. Maher BA, González-Maciel A, Reynoso-Robles R, Torres-Jardón R, Calderón-Garcidueñas L. Iron-rich air pollution nanoparticles: An unrecognised environmental risk factor for myocardial mitochondrial dysfunction and cardiac oxidative stress. *Environ Res*. 2020 Sep; 188:109816. doi:10.1016
 35. Talbot N.P., Smith T.G., Privat C., Nickol A.H., Rivera-Ch M., León-Velarde F., Dorrington K.L., Robbins P.A. Intravenous Iron Supplementation May Protect Against Acute Mountain Sickness: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *High Alt Med Biol*. 2011 Fall;12(3):265-9. doi:10.1089/ham.2011.1005