

JUSTYNA KWAPISZ, ARTUR SŁOMKA, JUSTYNA BLEKICKA, EWA ŻEKANOWSKA

*Wydział Farmaceutyczny
Katedra Patofizjologii
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
E-mail: zhemostazy@cm.umk.pl*

WPŁYW OTYŁOŚCI NA METABOLIZM ŻELAZA

ETIOPATOGENEZA OTYŁOŚCI

Otyłość, której częstość występowania w ciągu ostatnich dwóch dekad wzrosła trzykrotnie, stanowi poważny problem kliniczny i określana jest często mianem epidemii XXI w. Groźne dla zdrowia choroby, w których etiologii kluczową rolę odgrywa otyłość, to przede wszystkim: zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, udar niedokrwienny mózgu, zawał mięśnia sercowego oraz nowotwory złośliwe jelita grubego, piersi i endometrium. W ostatnich latach obserwuje się niepokojący wzrost częstości występowania otyłości u dzieci i młodzieży, a także u kobiet w okresie menopauzy (BRANCA i współaut. 2007, LIZCANO i GUZMAN 2014). Definicję otyłości oraz sposób jej klasyfikacji według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) znaleźć można w raporcie WHO (2000) oraz publikacji BRANCA i współaut. (2007). Jednym z powszechnie stosowanych w klasyfikacji nadwagi i otyłości u osób dorosłych parametrów antropometrycznych jest wskaźnik masy ciała (ang. body mass index, BMI). Wskaźnik BMI obliczany jest jako iloraz masy ciała (kg) i wzrostu podniesionego do potęgi drugiej (m^2). Został on opracowany w 1832 r. przez belgijskiego matematyka, statystyka, astronoma i socjologa Adolphe'a Queteleta (1796–1874) i pierwotnie nazwany od jego nazwiska. Dopiero w 1972 r. Ancel Keys (1904–2004) na łamach „Journal of Chronic Diseases” zastosował obecnie stosowany termin BMI (patrz EKNYAN 2008).

Zgodnie z przyjętą przez WHO klasyfikacją otyłość rozpoznawana jest przy wartości wskaźnika BMI ≥ 30 kg/m^2 , z kolei nadwagę rozpoznać można, kiedy BMI mieści się w przedziale 25,0–29,99 kg/m^2 . Stosowanie wskaźnika BMI jako kryterium rozpoznania nadwagi lub otyłości jest coraz częściej poddawane krytyce, głównie ze względu na to, że parametr ten nieprecyzyjnie odzwierciedla zawartość i lokalizację tkanki tłuszczowej. Nie zaleca się, między innymi, jego stosowania do oceny ryzyka wystąpienia chorób towarzyszących otyłości u pacjentów z małą masą mięśniową, a dużą ilością tkanki tłuszczowej (LIU i współaut. 2013). Wskaźnik BMI jest jednak nadal używanym miernikiem otyłości u ludzi, a w literaturze znaleźć można także jego modyfikację zwaną BMI prime. Wskaźnik BMI prime jest stosunkiem BMI pacjenta i wartości BMI, która stanowi górną granicę normy, czyli 25 kg/m^2 (GADZIK 2006). Z kolei u dzieci, w celu poprawnego wyznaczenia BMI i jego interpretacji, stosuje się siatki centylowe odpowiednie dla wieku i płci (LOBSTEIN i współaut. 2004). Dobrze odzwierciedlającym lokalizację tkanki tłuszczowej parametrem antropometrycznym, będącym obecnie jednym z głównych kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego, w którym kluczową rolę odgrywa właśnie otyłość, jest wskaźnik określany jako talia-biodra (ang. waist-hip ratio, WHR), stanowiący iloraz obwodu talii i obwodu bioder. Wskaźnik

WHR pozwala na rozróżnienie dwóch podstawowych typów otyłości: typu brzuszego (androidalnego – jabłko) oraz typu pośladowo-udowego (gynoidalnego – gruszką). Zgodnie z wytycznymi WHO (2008) otyłość brzuszną stwierdza się, kiedy wskaźnik WHR wynosi u kobiet powyżej 0,85, a u mężczyzn powyżej 0,90. Nadwaga i otyłość, szczególnie u dzieci, stanowią bardzo poważny problem kliniczny. Dane opublikowane przez MAŁECKĄ-TENDERA i współaut. (2005) wskazują, że w 2001 r. 15,4% polskich dzieci w wieku 7–9 lat miało nadwagę lub otyłość. Badanie OLAF (PL0080), przeprowadzone w latach 2007–2009 przez naukowców z Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” wykazało, że częstość występowania nadwagi i otyłości u polskich dzieci w wieku szkolnym wynosi odpowiednio: dla dziewczynek 14,1 % oraz dla chłopców 18,7% (KUŁAGA i współaut. 2011). Konsekwencje otyłości u dzieci i młodzieży podzielić można na trzy grupy: konsekwencje medyczne, psychosocjalne i ekonomiczne. Do pierwszej grupy należą przede wszystkim problemy ortopedyczne takie jak: młodzieńcze złuszczenie głowy kości udowej, kolana szpotawe i choroba Blounta, płaskostopie oraz zespół bezdechu sennego. Zmiany ortopedyczne, które mogą prowadzić do zapaleń kostno-stawowych, zmniejszają przede wszystkim zdolność dzieci do wykonywania ćwiczeń fizycznych. Wśród metabolicznych konsekwencji otyłości należy wymienić insulinooporność i związaną z nią nietolerancję glukozy. Oba zjawiska stanowią kluczowe

ogniwa łańcucha patogenetycznego cukrzycy typu 2. Bardzo niebezpiecznym powikłaniem otyłości jest nadciśnienie tętnicze, które występuje trzy razy częściej u dzieci otyłych, w porównaniu do dzieci o prawidłowej masie ciała. Dyslipidemia (wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, lipoprotein niskiej gęstości i triglicerydów) oraz niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby to kolejne groźne powikłania związane z otyłością. Konsekwencje psychosocjalne obejmują głównie dyskryminację osób otyłych, problemy z niską samooceną, które często wiążą się z depresją i pogłębiają zaburzenia łaknienia. Ocenia się, że 2–4% całkowitych kosztów związanych z opieką medyczną przeznaczonych jest na leczenie otyłości. Dotyczy to przede wszystkim kosztów związanych z hospitalizacją i stosowanymi lekami (LOKE 2002, LEE 2009). Należy zaznaczyć, że dominującą postacią jest otyłość prosta (90%), w etiologii której najważniejszą rolę odgrywają czynniki genetyczne (30%) oraz czynniki środowiskowe (70%) (GUREVICH-PANIGRAHI i współaut. 2009). Otyłość związana jest bezpośrednio ze wzrostem ilości tkanki tłuszczowej, która obecnie uznawana jest za organ o właściwościach endokrynych. Adipocyty (komórki tkanki tłuszczowej) mają zdolność syntezy wielu aktywnych biologicznych substancji, wśród których centralną rolę w patogenezie otyłości przypisuje się leptynie i cytokinom prozapalnym (BRAY 2005, CARTER i współaut. 2013).

ZABURZENIA METABOLIZMU ŻELAZA W OTYŁOŚCI

Badania eksperymentalne i kliniczne dostarczają wielu dowodów na ścisłe powiązanie nadwagi lub otyłości z zaburzeniami ogólnoustrojowej homeostazy żelaza. Naukowcy sugerują, że obserwowane u osób otyłych zaburzenia gospodarki żelazem mogą rozwijać się na drodze wielu odmiennych mechanizmów. Po pierwsze, przyczyną syderopenii (niedoboru żelaza) w otyłości może być niedostateczne spożycie żelaza pokarmowego. Zaobserwowano, że w diecie osób otyłych przeważają posiłki bogatotłuszczowe i bogatowęglowodanowe o niskim wskaźniku jakości żywieniowej dla żelaza. Po drugie, niedobór żelaza u osób otyłych może być konsekwencją wzmożonej produkcji przez tkankę tłuszczową wielu prozapalnych cytokin i adipokin. Sekrecja do krążenia ogólnoustrojowego mediatorów zapalnych, szczególnie interleukiny-6 (IL-6) i leptyny skutkuje wtórnie wzmożoną ekspresją genu hepcydyny (*HAMP*), która hamując absorpcję żelaza w dwunastnicy oraz wpływ żelaza zapasowego z komórek układu fagocytarnego przyczynia się do rozwoju syderopenii (CHENG i współaut. 2012). Zainteresowanie powiązaniem pomiędzy gospodarką żelazem i otyłością ma swoje źródła w badaniach z wczesnych lat 60. ubiegłego wieku (WENZEL i współaut. 1962). Autorzy tych badań, jako jedni z pierwszych, zaobserwowali, iż osoby z otyłością charakteryzują się niższymi wartościami stężenia żelaza w surowicy krwi, w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Obserwowany deficyt żelaza u osób cechujących się wysokimi wartościami BMI tłu-

ustrojowego mediatorów zapalnych, szczególnie interleukiny-6 (IL-6) i leptyny skutkuje wtórnie wzmożoną ekspresją genu hepcydyny (*HAMP*), która hamując absorpcję żelaza w dwunastnicy oraz wpływ żelaza zapasowego z komórek układu fagocytarnego przyczynia się do rozwoju syderopenii (CHENG i współaut. 2012). Zainteresowanie powiązaniem pomiędzy gospodarką żelazem i otyłością ma swoje źródła w badaniach z wczesnych lat 60. ubiegłego wieku (WENZEL i współaut. 1962). Autorzy tych badań, jako jedni z pierwszych, zaobserwowali, iż osoby z otyłością charakteryzują się niższymi wartościami stężenia żelaza w surowicy krwi, w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Obserwowany deficyt żelaza u osób cechujących się wysokimi wartościami BMI tłu-

maczono wtedy jedynie jako wynik braku aktywności ruchowej, niskiej podaży żelaza z diety (nieprawidłowo zbilansowana dieta), zmniejszonego wchłaniania żelaza w jelicie cienkim czy dużego zapotrzebowania na żelazo w związku ze zwiększoną objętością krwi krążącej (CHENG i współaut. 2012). Przez wiele lat związek pomiędzy otyłością i zaburzeniami metabolizmu żelaza był marginalizowany przez środowisko medyczne. Przełom w badaniach nastąpił na początku XXI w. W znacznym stopniu przyczyniły się do tego statystyki prowadzone u pacjentów poddawanych operacjom bariatrycznym (chirurgiczne leczenie otyłości). Wynika z nich jasno, iż niedobór żelaza dotyka aż 30–40% pacjentów zakwalifikowanych do tej procedury, a z jawną klinicznie niedokrwistością boryka się ok. 10–15% chorych (YANOFF i współaut. 2007, MENZIE i współaut. 2008). Szczególnie niepokojące wydają się być badania prowadzone w populacji dzieci. Jak pokazują dane epidemiologiczne, w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat częstość otyłości dziecięcej gwałtownie wzrosła. Z przeglądu badań wynika, że ryzyko rozwoju niedoboru żelaza u dzieci z nadwagą jest dwukrotnie wyższe niż u ich rówieśników o prawidłowej masie ciała. Najbardziej narażona na deficyty tego pierwiastka okazała się być grupa otyłych nastolatków. Niedobór żelaza nie dotyczy jedynie niedożywionych mieszkańców krajów biednych. Jest on także powszechnym problemem zdrowotnym w krajach rozwiniętych i zaskakująco często współwystępuje z otyłością (NEAD i współaut. 2004, MOAYERI i współaut. 2006, ZIMMERMANN i współaut. 2008, SHARMA i współaut. 2009). Od kilkunastu lat prowadzone są badania nad wpływem towarzyszącego otyłości przewlekłego procesu zapalnego, na gospodarkę żelazem. Kluczowym ogniwem łączącym otyłość z niedoborem żelaza wydaje się być jedna z adipocytokin, interleukina-6. Z jednej strony, bierze ona bezpośredni udział w rozwoju insulinooporności w przebiegu otyłości przez wpływ na mechanizm działania insuliny w hepatocytach. Dokładniej, efekt jej działania zależy od supresora sygnału cytokinowego 3 (SCOS 3), który hamuje zależną od insuliny autofosforylację receptora insulinoowego (OLSZANIECKA-GLINIANOWICZ i ZAHORSKA-MARKIEWICZ 2008, AEBERLI i współaut. 2009, DEL GIUDICE i współaut. 2009). Z drugiej strony, IL-6 uczestniczy w regulacji metabolizmu żelaza jako jeden z czynników pobudzających produkcję hepcydyny. IL-6 po połą-

czeniu ze swoim receptorem powoduje fosforylację białek STAT 3 (ang. signal transducer and activator of transcription 3), dimeryzację ufosforylowanych STAT 3 i ich translokację do jądra komórkowego, gdzie mogą oddziaływać na promotor genu hepcydyny. Co istotne, aktywacja STAT3 wymaga obecności białka SMAD4 do wywołania efektu w genie *HAMP* kodującym hepcydynę. Jak pokazują badania, zapalenie, także to związane z nadmiernym gromadzeniem tkanki tłuszczowej, jest w stanie gwałtownie obniżyć stężenie żelaza we krwi obwodowej, wchłanianie żelaza w przewodzie pokarmowym czy jego uwolnienie z makrofagów (KWAPISZ i współaut. 2009). Potwierdzają to wyniki badań u otyłych dzieci, u których obserwuje się istotnie wyższe stężenia hepcydyny, białka C-reaktywnego, IL-6 czy leptyny we krwi w porównaniu z ich rówieśnikami o prawidłowej masie ciała (AEBERLI i współaut. 2009, DEL GIUDICE i współaut. 2009, SHARMA i współaut. 2009). Badania przeprowadzone przez zespół naukowców z Francji (BEKRI i współaut. 2006) wykazały, że adipocyty tkanki tłuszczowej są bezpośrednim źródłem hepcydyny. Autorzy cytowanej pracy zaobserwowali wzrost poziomu mRNA dla hepcydyny oraz wzrost stężenia hepcydyny w hodowli adipocytów, zaaspirowanych metodą biopsji od osób otyłych. Oczywiście, komórki wątroby są ciągle uznawane za główne źródło hepcydyny, szczególnie, że ekspresja genu hepcydyny jest 100-krotnie wyższa w hepatocytach niż w adipocytach. Nie można jednak bagatelizować roli tkanki tłuszczowej w produkcji hepcydyny, ponieważ jej masa może nawet 20-krotnie przewyższać masę wątroby w niektórych przypadkach otyłości (BEKRI i współaut. 2006). Otyłość prosta stanowi niezależny czynnik prognostyczny chorób układu krążenia. Nadmiar w organizmie człowieka tkanki tłuszczowej wisceralnej predysponuje do rozwoju insulinooporności oraz nietolerancji glukozy, które z kolei stanowią tło dla rozwoju cukrzycy typu 2 (DATZ i współaut. 2013). W organizmie człowieka obserwuje się wzajemny wpływ gospodarki węglowodanowej na metabolizm żelaza. Wysokie stężenie żelaza we krwi sprzyja upośledzeniu czynności komórek trzustki, występowaniu hiperinsulinemii oraz rozwojowi chorób przebiegających z insulinoopornością (FERNÁNDEZ-REAL i współaut. 2002, MARTÍNEZ-GARCÍA i współaut. 2009). Przewlekła hiperglikemia towarzysząca cukrzycy oraz nieprawidłowa tolerancja glukozy mogą prowadzić do

odkładania się żelaza w komórkach trzustki. Potwierdzają to badania przeprowadzone na szczurach, którym podawano glukozę. Szczury otrzymujące większą dawkę cukru charakteryzowały się 2–8 razy wyższym stężeniem ferrytyny w wysepkach trzustkowych. Tendencja do magazynowania żelaza w postaci ferrytyny w obrębie wysp trzustkowych jest prawdopodobnie związana z właściwościami antyoksydacyjnymi ferrytyny. Komórki trzustki są szczególnie wrażliwe na stres oksydacyjny indukowany obecnością wolnego żelaza. Żelazo w postaci wolnej katalizuje reakcje powstawania reaktywnych form tlenu uszkadzających strukturę białek, lipidów i kwasów nukleinowych. Ferrytyna poprzez wiązanie wolnych jonów żelaza chroni trzustkę przed ich negatywnym wpływem. Nastęstwem gromadzenia ferrytyny w komórkach β trzustki jest wzrost ich wielkości, a co za tym idzie, również zwiększenie wydzielania insuliny i C-peptydu (FERNÁNDEZ-REAL i współaut. 2002, MARTÍNEZ-GARCÍA i współaut. 2009). W świetle tych informacji, niezwykle interesujące są doniesienia pokazujące, iż obniżenie stężenia żelaza w organizmie na drodze upustów krwi może być czynnikiem zapobiegającym rozwojowi chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią (DATZ i współaut. 2013). U pacjentów, którym wykonywano zabieg flebotomii, oprócz spadku stężenia żelaza i glukozy we krwi, stwierdzono wzrost wrażliwości na insulinę i spadek stężenia tego hormonu we krwi. Przypuszcza się nawet, że zwiększona wrażliwość na insulinę obserwowana u wegetarian jest wynikiem niskiej podaży żelaza w diecie tych osób. Z kolei, ludzie spo-

żywający znaczne ilości mięsa charakteryzują się zdecydowanie większymi stężeniami żelaza we krwi, z jednocześnie występującą insulinoopornością. Żelazo prawdopodobnie zaburza zdolność insuliny do hamowania wytwarzania glukozy w wątrobie, co skutkuje hiperglikemią i tym samym wyrównawczą hiperinsulinemią (FERNÁNDEZ-REAL i współaut. 2002, ESCOBAR-MORREALE 2012). Konsekwencją powstałej hiperinsulinemii może być łagodne przeładowanie żelazem. Insulina może bowiem zwiększać stężenie żelaza w organizmie na kilka sposobów (FERNÁNDEZ-REAL i współaut. 2002, ESCOBAR-MORREALE i współaut. 2005, MARTÍNEZ-GARCÍA i współaut. 2009):

- wzmacnia absorpcję tego pierwiastka w przewodzie pokarmowym na skutek wzrostu aktywności czynnika indukowanego niedotlenieniem typu 1 (ang. hypoxia-induced factor 1) i zmniejszenia produkcji hepcydyny;
- ułatwia pobieranie żelaza przez komórki w wyniku przemieszczenia receptorów dla transferyny z wnętrza komórek na ich powierzchnię;
- wzmacnia syntezę ferrytyny.

Niezależnie od mechanizmu tego zjawiska, nie ulega wątpliwości, iż u osób otyłych, cechujących się przewlekłą hiperglikemią, hiperinsulinemią i insulinoopornością, może dojść do zwiększenia zawartości żelaza zapasowego w organizmie, ale z równoczesnym brakiem jego dostępności dla procesu erytropoezy i syntezy hemoglobiny. Na tym etapie badań trudno jest jednoznacznie określić najważniejszy czynnik wpływający na rozwój zaburzeń metabolizmu żelaza w przebiegu otyłości.

PODSUMOWANIE

Otyłość to jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych i społecznych XXI w. Jest ona głównym czynnikiem ryzyka w przypadku wielu przewlekłych i zagrażających życiu chorób, takich jak cukrzyca typu 2, choroby sercowo-naczyniowe (np. udar mózgu, choroba wieńcowa), choroby układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze) czy niektóre nowotwory. W wielu badaniach wykazano związek pomiędzy otyłością a zaburzeniami metabolizmu żelaza. Jak pokazują dane epidemiologiczne, niedobór żelaza znacznie częściej dotyka osoby otyłe niż osoby o prawidłowej masie ciała. Szczególnie niepokojące są statystyki dotyczące dzieci. Mecha-

nizmy tych zjawisk nie są obecnie poznane, a wśród najbardziej prawdopodobnych wymienia się udział produkowanych przez tkankę tłuszczową adipocytokin tj. interleukiny-6 i leptyny. Zwrócono również uwagę na fakt, iż tkanka tłuszczowa, jako organ endokryny, jest miejscem syntezy kluczowego czynnika regulującego gospodarkę żelazem, hepcydyny. Zrozumienie roli otyłości w patogenezie zaburzeń metabolizmu żelaza może być istotnym krokiem w rozwoju bardziej skutecznych metod leczenia powikłań otyłości, wśród których najgroźniejsze są choroby układu sercowo-naczyniowego.

WPLYW OTYŁOŚCI NA METABOLIZM ŻELAZA

Streszczenie

Otyłość odgrywa kluczową rolę w etiologii takich chorób jak zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, udar niedokrwienny mózgu, zawał mięśnia sercowego oraz nowotwory złośliwe. W ostatnich latach obserwuje się niepokojący wzrost częstości występowania otyłości u dzieci i młodzieży. Z badań epidemiologicznych prowadzonych w Polsce wynika, że aż u 18,7% chłopców i 14,1% dziewcząt w wieku szkolnym występuje nadwaga lub otyłość. Konsekwencje zdrowotne otyłości u dzieci i młodzieży są bardzo poważne i predysponują do roz-

woju chorób cywilizacyjnych. Badania eksperymentalne poparte obserwacjami klinicznymi wskazują na istotny związek otyłości z zaburzeniami metabolizmu żelaza. Bardzo często u osób otyłych stwierdza się niedobór żelaza dostępnego dla erytropoezy i syntezy hemoglobiny. Obecnie uznaje się, że kluczowymi czynnikami zaangażowanymi w patomechanizm zaburzeń homeostazy żelaza u osób otyłych jest przewlekły proces zapalny i zdolność tkanki tłuszczowej do produkcji hepcydyny.

THE IMPACT OF OBESITY ON IRON METABOLISM

Summary

Obesity is a preeminent public health problem which is associated with increased risk of heart and hypertensive diseases, type 2 diabetes, ischemic stroke and different types of cancer. Additionally, the number of overweight and obese children has grown rapidly in recent years. In Poland, the prevalence of overweight and obesity reaches presently 18.7% and 14.1% among school-aged boys and girls, respectively. Obese children are more likely to suffer from diseases related to contemporary civilization both during childhood and in later adult life. Experimental and clinical studies suggest a potential link between obesity and altered iron metabolism. Iron

deficiency is significantly more prevalent among obese individuals. Mechanisms of obesity-associated disturbances in iron metabolism are currently undefined. Obesity is regarded as a pro-inflammatory condition characterised by the presence of low-grade systemic inflammation. The obesity-related inflammation and obesity-related hepcidin production seem to be the most probable reasons of development of hypoferrremia in obesity. Understanding the role of obesity in the pathogenesis of iron disorders may be an important step in the development of more effective treatment therapies.

LITERATURA

- AEBERLI I., HURRELL R. F., ZIMMERMANN M. B., 2009. *Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children*. Int. J. Obes. 33, 1111-1117.
- BEKRI S., GUAL P., ANTY R., LUCIANI N., DAHMAN M., RAMESH B., IANNELLI A., STACCINI-MYX A., CASANOVA D., BEN AMOR I., SAINT-PAUL M. C., HUET P. M., SADOUL J. L., GUGENHEIM J., SRAI S. K., TRAN A., LE MARCHAND-BRUSTEL Y., 2006. *Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH*. Gastroenterology 131, 788-796.
- BRANCA F., NIKOGOSIAN H., LOBSTEIN T., 2007. *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response: summary*. World Health Organization.
- BRAY G. A., 2005. *Epidemiology, risks and pathogenesis of obesity*. Meat Sci. 71, 2-7.
- CARTER S., CARON A., RICHARD D., PICARD F., 2013. *Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients*. Clin. Interv. Aging 8, 829-844.
- CHENG H.L., BRYANT C., COOK R., O'CONNOR H., ROONEY K., STEINBACK K., 2012. *The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: a systematic review*. Obes. Rev. 13, 150-161.
- DATZ C., FELDER T.K., NIEDERSEER D., AIGNER E., 2013. *Iron homeostasis in the metabolic syndrome*. Eur. J. Clin. Invest. 43, 215-224.
- DEL GIUDICE E. M., SANTORO N., AMATO A., BRIENZA C., CALABRO P., WIEGERINCK E.T., CIRILLO G., TARTAGLIONE N., GRANDONE A., SWINKELS D.W., PERRONE L., 2009. *Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 94, 5102-5127.
- EKNOYAN G., 2008. *Adolphe Quetelet (1796-1874)-the average man and indices of obesity*. Nephrol. Dial. Transplant. 23, 47-51.
- ESCOBAR-MORREALE H. F., 2012. *Iron metabolism and the polycystic ovary syndrome*. Trends. Endocrinol. Metab. 23, 509-515.
- ESCOBAR-MORREALE H. F., LUQUE-RAMÍREZ M., ALVAREZ-BLASCO F., BOTELLA-CARRETERO J. I., SANCHO R., SAN MILLÁN J. L., 2005. *Body iron stores are increased in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome*. Diabet. Care 28, 2042-2044.
- FERNÁNDEZ-REAL J. M., LOPEZ-BERMEJO A., RICART W., 2002. *Cross-talk between iron metabolism and diabetes*. Diabetes 51, 2348-2354.
- GADZIK J., 2006. *"How much should I weigh?" Quetelet's equation, upper weight limits, and BMI prime*. Conn. Med. 70, 81-88.
- GUREVICH-PANIGRAHI T., PANIGRAHI S., WIECHEC E., LOS M., 2009. *Obesity: pathophysiology and clinical management*. Curr Med Chem. 16, 506-521.
- KUŁAGA Z., LITWIN M., TKACZYK M., PALCZEWSKA I., ZAJĄCZKOWSKA M., ZWOLIŃSKA D., KRYNICKI T., WASILEWSKA A., MOCZULSKA A., MORAWIEC-KNYSK A., BARWICKA K., GRAJDA A., GURZKOWSKA B., NA-

- PIERALSKA E., PAN H., 2011. *Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents*. Eur. J. Pediatr. 170, 599–609.
- KWAPISZ J., SŁOMKA A., ŻEKANOWSKA E., 2009. *Hepcidin and its role in iron homeostasis*. JIFCC 20, 1–5.
- LEE Y. S., 2009. *Consequences of childhood obesity*. Ann. Acad. Med. Singapore 38, 75–81.
- LIU P., MA F., LOU H., LIU Y., 2013. *The utility of fat mass index vs. body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome*. BMC Publ. Health 13, 629.
- LIZCANO F., GUZMÁN G., 2014. *Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause*. Biomed. Res. Int. 2014, 1–11.
- LOBSTEIN T., BAUR L., UAUY R., 2004. *IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health*. Obes. Rev. 5, 4–104.
- LOKE K. Y., 2002. *Consequences of childhood and adolescent obesity*. Asia Pacific J. Clin. Nutr. 11, 702–704.
- MALECKA-TENDERA E., KLIMEK K., MATUSIK P., OLSZANECKA-GLINIANOWICZ M., LEHINGUE Y., 2005. *Obesity and overweight prevalence in Polish 7- to 9-year-old children*. Obes. Res. 13, 964–968.
- MARTÍNEZ-GARCÍA M. A., LUQUE-RAMÍREZ M., SAN MILLÁN J. L., ESCOBAR-MORREALE H. F., 2009. *Body iron stores and glucose intolerance in premenopausal women: role of hyperandrogenism, insulin resistance and genomic variants related to inflammation, oxidative stress and iron metabolism*. Diabet. Care 32, 1525–1530.
- MENZIE C. M., YANOFF L. B., DENKINGER B. I., MCHUGH T., SEBRING N. G., CALIS K. A., YANOVSKI J. A., 2008. *Obesity-related hypoferrremia is not explained by differences in reported intake of heme and nonheme iron or intake of dietary factors that can affect iron absorption*. J. Am. Diet. Assoc. 108, 145–148.
- MOAYERI H., BIDAD K., ZADHOUSH S., GHOLAMI N., ANARI S., 2006. *Increasing prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents (Teheran Adolescent Obesity Study)*. Eur. J. Pediatr. 165, 813–814.
- NEAD K. G., HALTERMAN J. S., KACZOROWSKI J. M., AUINGER P., WITZMAN M., 2004. *Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency*. Pediatrics 114, 104–108.
- OLSZANECKA-GLINIANOWICZ M., ZAHORSKA-MARKIEWICZ B., 2008. *Otyłość jako choroba zapalna*. Postępy Hig. Med. Dośw. 62, 249–257.
- SHARMA A. P., MCKENNA A. M., LEPAGE N., NIEUWENHUYE E., FILLER G., 2009. *Relationships among serum iron, inflammation, and body mass index in children*. Adv. Pediatr. 56, 135–144.
- WENZEL B. J., STULTS H. B., MAYER J., 1962. *Hypoferrremia in obese adolescents*. Lancet 2, 327–328.
- WHO, 2000. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO Consultation.
- WHO, 2008. *Waist circumference and waist-hip ratio*. Report of a WHO expert consultation.
- YANOFF L.B., MENZIE C.M., DENKINGER B., SEBRING N.G., MCHUGH T., REMALEY A.T., YANOVSKI J.A., 2007. *Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity*. Int. J. Obes. 31, 1412–1419.
- ZIMMERMANN M. B., ZEDER C., MUTHAYYA S., WINICHA-GOON P., CHAOUKI N., AEBERLI I., HURRELL R. F., 2008. *Adiposity in women and children from transition countries predicts decreased iron absorption, iron status and a reduced response to iron fortification*. Int. J. Obes. 32, 1098–1104.