

О РОЛИ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ В ФОРМИРОВАНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ИНДУКЦИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА



© Н.Н. Мусина^{1*}, Я.С. Славкина¹, Д.А. Петрухина¹, А.П. Зима¹, Т.С. Прохоренко², Т.В. Саприна¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Томский региональный центр крови, Томск, Россия

Железо оказывает влияние на формирование и клиническое течение таких хронических метаболических заболеваний, как ожирение, атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа. Высокая прооксидантная активность железа физиологически контролируется механизмами, регулирующими поступление, циркуляцию и потерю данного металла организмом. Эти механизмы включают взаимодействие железа с ферритином, трансферрином, гепсидином, инсулином, а также адипокинами и провоспалительными молекулами. Дисбаланс регулирующих обмен железа факторов приводит к развитию системного и паренхиматозного сидероза. Перегрузка железом обладает повреждающим эффектом в отношении основных тканей, участвующих в обмене липидов и глюкозы, — β -клеток поджелудочной железы, печени, мышечной и жировой тканей, а также в отношении органов, подверженных поражению в условиях хронической гипергликемии, — головного мозга, сетчатки и почек. Гиперферритинемия приводит к снижению секреции инсулина, формированию инсулинорезистентности и усилению глюконеогенеза в печени. Молекулярные механизмы данных эффектов железа разнообразны, и их изучение может способствовать ранней диагностике и профилактике нарушений углеводного обмена, а также расширению представлений о патогенезе других заболеваний, ассоциированных, как и сахарный диабет 2 типа, с питанием, старением и уровнем железа. В обзоре литературы приведены данные мировых исследований, посвященных взаимному влиянию метаболизма глюкозы и перегрузки железом, а также обсуждаются различия между наследственными и приобретенными нарушениями обмена железа с позиции их влияния на углеводный обмен.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; гипергликемия; дисметаболический синдром перегрузки железом; неалкогольная жировая болезнь печени; гепсидин; ферропортин.

THE ROLE OF DYSMETABOLIC IRON OVERLOAD SYNDROME IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS INDUCTION

© Nadezhda N. Musina^{1*}, Yana S. Slavkina¹, Daria A. Petrukhina¹, Anastasiia P. Zima¹, Tatiana S. Prokhorenko², Tatiana V. Saprina¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Regional Blood Center, Tomsk, Russia

Iron affects the pathogenesis and clinical course of several chronic metabolic diseases such as obesity, atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. High pro-oxidant iron activity is physiologically controlled by mechanisms regulating entry, recycling, and loss of body iron. These mechanisms include the interplay of iron with ferritin, transferrin, hepcidin, insulin, as well as with adipokines and proinflammatory molecules. An imbalance of these regulatory mechanisms results in both systemic and parenchymal siderosis. Iron overload has a toxic effect on the major tissues involved in lipid and glucose metabolism — pancreatic β cells, liver, muscle, and adipose tissue — as well as the organs affected by chronic hyperglycemia — brain, retina and kidneys. Hyperferremia leads to a decrease in insulin secretion, the formation of insulin resistance and increased liver gluconeogenesis. Molecular mechanisms for these effects are diverse. Elucidating them will implicate both for carbohydrate metabolism disorders prevention and for the pathogenesis of other diseases that are, like diabetes mellitus type 2, associated with nutrition, aging and iron. The literature review presents data from world studies on the mutual influence of glucose metabolism and iron overload, and discusses the differences between hereditary and acquired disorders of iron metabolism from the standpoint of their influence on carbohydrate metabolism.

KEYWORDS: diabetes mellitus; hyperglycemia; dysmetabolic iron overload syndrome; non-alcoholic fatty liver disease; hepcidin; ferroportin.

ВВЕДЕНИЕ

Важность достаточного содержания железа в организме хорошо известна и неоспорима. Железо участвует в связывании и транспортировке кислорода, регулировании роста и дифференцировки клеток, а также в пере-

носе электронов, синтезе дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и многих важных метаболических процессах. Изменение уровня железа может оказывать прямое влияние на манифестацию и прогрессирование различных системных заболеваний. Такая исключительная роль железа обусловлена, в том числе, важными биологическими

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



функциями белков, в состав которых входит железо: гемоглобина и миоглобина, а также ферментов, участвующих в окислительном фосфорилировании, детоксикации продуктов эндогенного распада и синтезе ДНК. Железо способно запускать цепные свободнорадикальные реакции с образованием большого количества активных форм кислорода, которые могут повреждать клеточные мембраны, стимулировать продукцию цитокинов, вызывая процесс фиброобразования. Мишенями токсического воздействия железа в первую очередь являются паренхиматозные органы — печень, органы эндокринной системы (поджелудочная железа, гонады) — и миокард. И дефицит железа, и перегрузка тканей данным металлом могут приводить к неблагоприятным последствиям для организма. Одним из таких неблагоприятных последствий является развитие нарушений углеводного обмена. В обзоре литературы приведены данные мировых исследований, посвященных взаимному влиянию метаболизма глюкозы и перегрузки железом, а также обсуждаются различия между наследственными и приобретенными нарушениями обмена железа с позиции их влияния на углеводный обмен.

Понятие дисметаболической перегрузки железом (ДМПЖ)

Термин «дисметаболический синдром перегрузки железом» (ДСПЖ, Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS)) был впервые предложен в 1997 году Y. Deugnier и R. Moirand. Группой ученых было проведено обследование лиц с сочетанием перегрузки печени железом и нормальным насыщением трансферрина железом (НТЖ). В ходе исследования было установлено, что пациенты с неуточненной этиологией перегрузки железом были значительно старше лиц с подтвержденным наследственным гемохроматозом и имели более низкие индексы содержания железа в печеночной ткани по данным МРТ и биопсии [1]. У большинства (95%) данных пациентов были выявлены избыточная масса тела, гиперлипидемия, артериальная гипертензия и нарушения углеводного обмена. Отсутствие других потенциальных причин развития вторичного гемохроматоза — сидеробластной анемии, хронических гемолитических анемий, поздней кожной порфирии, хронического вирусного гепатита С и алкогольной жировой болезни печени, а также наличие ассоциации умеренной перегрузки железом с как минимум одним компонентом метаболического синдрома позволили авторам выделить совокупность гиперферритинемии, нормального НТЖ и легкой или умеренной перегрузки печени железом в отдельный синдром, патогенетически и по клиническим проявлениям отличный от наследственного гемохроматоза [1].

Стоит отметить, что интерес клинической диабетологии в отношении взаимосвязи между метаболизмом железа и глюкозы возник гораздо раньше — в XIX в., когда Arollinaire Bouchardat впервые описал «бронзовый диабет» — феномен резистентности к инсулину у пациентов с наследственным гемохроматозом. Впоследствии термин «бронзовый диабет» использовался исследователями как синоним гемохроматоза в сочетании с сахарным диабетом с высокой потребностью в инсулине [2, 3].

ДСПЖ является предметом интенсивных исследований последних 30 лет. В продолжение упомянутой выше

работы [1] Y. Deugnier и соавт. описали установленный ими ранее ДСПЖ как комплекс лабораторно-инструментальных характеристик — гиперферритинемия, нормальный или слегка повышенный индекс НТЖ и повышение содержания железа в печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в стадии цирроза [4]. В 1999 г. M.H. Mendler описал состояние, сопровождающееся избыточным накоплением железа в печеночной ткани, с повышенной концентрацией ферритина сыворотки и нормальной или слегка повышенной степенью НТЖ у лиц без мутаций в гене *HFE*, свойственных классическому наследственному гемохроматозу, как синдром печеночной перегрузки железом, ассоциированный с инсулинорезистентностью (insulin resistance-associated hepatic iron overload — IR-HIO) по причине частой ассоциации данного синдрома со стеатозом печени и различными компонентами метаболического синдрома [5]. Ввиду того, что предложенные Y. Deugnier и M.H. Mendler определения фактически являлись синонимами и характеризовали одно и то же состояние — перегрузку железом в сочетании с метаболическим синдромом, в литературе стала использоваться аббревиатура DIOS/IR-HIO.

Ряд последующих научных работ подтвердил взаимосвязь между избыточным накоплением железа в печеночной ткани и наличием компонентов метаболического синдрома и/или НАЖБП у пациентов, не страдающих наследственным гемохроматозом [6–8]. При этом для исключения наследственного гемохроматоза авторы данных работ проводили тестирование на наличие мутаций как собственно в гене гепсидина — *HAMP*, так и в генах — регуляторах его продукции — *HFE*, *TFR2*, гене гемоювелина и гене ферропортина-1 (*FPN1*, ген *SLC40A1*).

В 2008 г. коллектив исследователей под руководством A. Riva на основании собственной работы предложил критерии ДСПЖ и детализировал определение данного синдрома: наличие двух и более компонентов метаболического синдрома, нормальный индекс НТЖ, стеатоз печени в сочетании с преимущественно перисинусоидальным отложением депозитов железа [9]. Авторами был отмечен тот факт, что пациенты, соответствовавшие указанным выше критериям, а именно — имевшие как минимум два компонента метаболического синдрома, имели более низкое НТЖ, а также меньшее количество отложений железа в печени с их перисинусоидальным расположением в сравнении с лицами, у которых был выявлен всего один из признаков метаболического синдрома, — в этом случае наблюдалась более выраженная перегрузка печени железом, а характер его отложений соответствовал таковому при наследственном гемохроматозе [9].

В 2010 г. Европейским обществом по изучению заболеваний печени (European association for the study of the liver, EASL) были предложены критерии лабораторной диагностики перегрузки железом [10]:

1. повышение содержания ферритина более 300 мкг/л у мужчин и женщин в менопаузе и более 200 мкг/л у женщин детородного возраста;
2. повышение содержания сывороточного железа;
3. снижение общей железосвязывающей способности сыворотки и
4. повышение НТЖ более 45%.

Данные критерии были разработаны для установления синдрома перегрузки железом независимо от его этиологии: первичного у лиц с наследственным гемохроматозом, вторичного — вследствие многократных трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови и/или наличия неэффективного эритропоэза, или дисметаболического — у лиц с хроническими заболеваниями печени. На сегодняшний день клинических рекомендаций по диагностике и лечению именно ДСПЖ не разработано, однако, опираясь на опыт упомянутых выше исследователей, большинство авторов работ, изучающих данный вопрос, используют следующие диагностические критерии [11]:

1. наличие двух и более компонентов метаболического синдрома — ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе или нарушение гликемии натощак;
2. гиперферритинемия при нормальном или незначительно повышенном НТЖ;
3. наличие стеатоза печени;
4. легкое или умеренное повышение содержания железа в печени (по данным МРТ или гепатобиопсии, печеночный индекс железа менее 1,9).

Учитывая различия в патогенезе наследственной и дисметаболической перегрузки железом, несомненно, актуальным представляется проведение работ, направленных на оценку валидности критериев EASL в диагностике ДСПЖ, а также уточнение потенциально отличных от предложенных EASL «отрезных» значений ферритина.

Показано, что ДСПЖ является одним из патогенетических факторов развития НАЖБП и встречается у 34,5–51,5% пациентов с данной патологией [12–14]. Гиперферритинемия и тканевая (печеночная) перегрузка железом также признаны фактором риска сахарного диабета 2 типа [15, 16] — как за счет поражения печени с формированием стеатоза, инсулинорезистентности и ускорением деградации инсулина ввиду высокой активности инсулиназы, так и за счет целого ряда внепеченочных механизмов.

ДСПЖ и сахарный диабет 2 типа: механизмы формирования «порочного круга»

На сегодняшний день опубликовано довольно много статей — собственных результатов отдельных исследовательских групп, системных обзоров, а также как минимум четыре метаанализа, подтверждающих наличие связи между содержанием железа и риском сахарного диабета 2 типа [17–20]. Так, W. Bao и соавт. было проанализировано 449 релевантных статей, посвященных данному вопросу, 11 из них были включены в анализ. Авторами метаанализа было сделано заключение, что увеличение общих запасов железа в организме достоверно ассоциировано с риском развития сахарного диабета 2 типа [18]. В то же время указанный метаанализ не выявил существенных взаимосвязей между потреблением пищевого или суплементарного (в составе биологических добавок) железа и риском диабета [18].

Опубликованный Z. Zhao и коллегами метаанализ шести проспективных исследований с общим включением 2336 больных сахарным диабетом 2 типа показал, что относительный риск развития сахарного диабета равен 1,66 (ДИ 95% 1,15–2,39) при сравнении категорий лиц с самым высоким и самым низким уровнями ферритина [19].

S.K. Kunutsor и соавт. был представлен метаанализ данных четырех исследований. Согласно метаанализу, пациенты, находящиеся в верхней пятой диапозона концентраций ферритина, имеют риск развития сахарного диабета на 70% выше, чем пациенты, находящиеся в нижней пятой данного диапозона [20]. Интересен тот факт, что данные указанного метаанализа относительно диабетогенной роли пищевого железа расходятся с результатами упомянутого выше метаанализа W. Bao [18]: лица, находящиеся в верхней пятой диапозона потребления железа имели на 30% выше риск развития диабета в сравнении с лицами, находящимися в нижней пятой данного диапозона. Более того, было установлено, что употребление более 5 мг/сут гемового железа увеличивает шанс развития сахарного диабета 2 типа в три раза [20].

Доказана ассоциация сахарного диабета 2 типа с отдельными полиморфизмами генов, кодирующих белки-регуляторы обмена железа: TMPRSS6 (мембранно-связанная сериновая протеаза 6) и TFRC (трансферриновый рецептор) [21, 22].

Роль перегрузки железом в развитии сахарного диабета 2 типа обусловлена различными и достаточно долгосрочными эффектами данного металла как на инсулиночувствительные ткани, так и на источник продукции инсулина — β -клетки островков Лангерганса.

Перегрузка железом и поджелудочная железа

Первые исследования, посвященные взаимному влиянию метаболизмов глюкозы и железа, были проведены в когортах больных наследственным гемохроматозом и показали, что перегрузка железом оказывает токсическое влияние на β -клетки поджелудочной железы, приводя к их апоптозу и, соответственно, развитию сахарного диабета. Механизм β -клеточной дисфункции при наследственном гемохроматозе обусловлен в первую очередь способностью железа индуцировать образование свободных радикалов кислорода из пероксида и ингибировать антиоксидантную защиту, в том числе — приводя к мутациям в обеспечивающих ее функционирование генах, в частности — в гене супероксиддисмутазы 2 — SOD2 [23]. Особенно высокая чувствительность β -клеток поджелудочной железы к действию оксидативного стресса связана с низким содержанием ферментов антиоксидантной защиты — SOD2 и каталазы. Свободные радикалы кислорода понижают регуляцию экспрессии гена инсулина и снижают экспрессию транскрипционных факторов, необходимых для дифференцировки β -клеток. Более того, имеются данные о прямом повреждающем воздействии радикалов кислорода на циркулирующий инсулин за счет гидроксирования остатков фенилаланина, что приводит к нарушению связывания инсулина с его рецептором [25]. Подверженность β -клеток токсическому влиянию перегрузки железом может быть обусловлена высокой экспрессией в них транспортера дивалентных металлов 1-го типа (DMT1 или SLC11A2), осуществляющего импорт цинка в процессе подготовки секреторных гранул, но, помимо своей основной функции, способного транспортировать свободное железо [24]. Низкий уровень экспрессии ферропортина или ее полное отсутствие также вносят вклад в чувствительность β -клеток к повреждающему воздействию избыточных концентраций железа [25]. β -клетки содержат большое количество ферритина, что также

объясняет накопление в них железа, при этом внутриклеточные концентрации ферритина увеличиваются в условиях гипергликемии. Доказательством этого является экспериментальное исследование, которое показало, что содержание мРНК Н-ферритина в 8 раз выше в клетках тех островков поджелудочной железы мышей, которые были обработаны раствором глюкозы с концентрацией 20 ммоль/л в сравнении с клетками островков, обработанных раствором с концентрацией 1 ммоль/л [26].

Различия в патогенезе, гистопатологии печеночной ткани, клинических проявлениях и потенциально эффективных терапевтических подходах в отношении первичного, наследственного, и вторичного дисметаболического синдрома перегрузки железом стали очевидны только после открытия и изучения главного регулятора обмена железа — гепсидина в 2000 г. [27, 28]. Было показано, что при наследственном гемохроматозе нарушен физиологичный механизм обратной связи между содержанием железа и продукцией гепсидина, который заключается в увеличении синтеза гепсидина в ответ на повышение железа сыворотки. У лиц с наследственным гемохроматозом регистрируются низкие значения гепсидина даже при превышении физиологических уровней железа, то есть имеет место модель дефицита гепсидина. В случае дисметаболической перегрузки механизм взаимного влияния железа и гепсидина сохранен — модель гипергепсидинемии. При этом перегрузка печени железом при ДСПЖ не такая тяжелая, как в случае первичного гемохроматоза, в связи с чем быстрый апоптоз β -клеток маловероятен, хотя умеренный избыток железа, несомненно, оказывает влияние на гомеостаз глюкозы, ухудшая чувствительность к инсулину печеночной, мышечной и жировой ткани [17].

Таким образом, патогенез сахарного диабета 2 типа, развивающегося на фоне наследственной и приобретенной форм перегрузки железом, не одинаков. У пациентов с наследственным гемохроматозом перегрузка железом в первую очередь приводит к истощению β -клеточной активности и развитию инсулинопении, тогда как резистентность к инсулину формируется позднее. При ДСПЖ инсулинорезистентность предшествует дефициту инсулина и, вероятно, является первым звеном патогенеза нарушений углеводного обмена у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени — стеатогепатитом и различными стадиями фиброза [29–31].

Перегрузка железом и печень

Железо может нарушать инсулин-опосредованное подавление глюконеогенеза в печени, а также ухудшать чувствительность гепатоцитов к инсулину, приводя, таким образом, к компенсаторной периферической гиперинсулинемии [17]. В условиях гиперинсулинемии происходит транслокация трансферриновых рецепторов (pTFR) на поверхность гепатоцитов, что приводит к усилению захвата внеклеточного железа, активации оксидативного стресса и повышению продукции провоспалительных цитокинов, в частности — фактора некроза опухолей α (TNF- α) и интерлейкина 1 β (IL-1 β) в субэндотелиальном пространстве. Усиление продукции указанных цитокинов, в свою очередь, обеспечивает повышающую регуляцию в отношении транскрипции и транслокации мРНК ферритина в ма-

крофагах [3, 17, 32] с дальнейшим переносом ферритина и в кровоток, и внутрь гепатоцитов.

Когда поступление железа превышает возможности его выведения, то есть в условиях наследственной или приобретенной — дисметаболической — перегрузки железом, основным резервуаром для отложения избыточного железа становятся гепатоциты. Нормальное содержание железа в печеночной ткани обычно ограничивается отрезным значением в 35 ммоль/г сухого веса [3]. Наследственный гемохроматоз и β -талассемия, терапия которой заключается в многократных переливаниях крови, обычно характеризуются высоким содержанием железа в печени, иногда превышающим 200–250 ммоль/г сухого вещества и ассоциированным с развитием фиброза и цирроза печени [3, 33, 34]. ДСПЖ, напротив, сопровождается легко или умеренно повышенным содержанием железа в печеночной ткани — как правило, в пределах 35–100 ммоль/г сухого вещества [34].

Важным отличием первичной и дисметаболической перегрузки железом, влияющим на патогенез и клиническую картину состояния, является характер внутривнутрипеченочных депозитов железа. Печеночный сидероз может иметь форму гепатоцеллюлярного (железо накапливается внутри гепатоцитов), непаренхиматозного (железо откладывается в клетках Купфера и синусоидально) и смешанного отложения железа. Гепатоцеллюлярный сидероз обычно обусловлен избыточным поступлением железа в гепатоцит в результате высокого содержания данного металла в циркуляторном русле, приводит к оксидативному стрессу, гено- и клеточной токсичности [35]. Непаренхиматозный сидероз является результатом фагоцитоза железа клетками Купфера и синусоидальными клетками печени, обеспечивающими физиологический эритрофагоцитоз и лучше, чем гепатоциты, «приспособленными» к избытку железа [35]. ДСПЖ характеризуется смешанным паттерном отложения депозитов железа — с преимущественным (но количественно умеренным) отложением железа в клетках Купфера и синусоидальных клетках и менее выраженным — в гепатоцитах. Отложение железа в печени у пациентов с дисметаболической перегрузкой традиционно связывается с упомянутой выше способностью инсулина вызывать транслокацию TFR на поверхность клеток — как гепатоцитов, так и клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) [32], а также состоянием хронического низкоинтенсивного воспаления у лиц с ожирением [32]. В отличие от ДСПЖ, наследственный гемохроматоз характеризуется отложениями железа преимущественно внутри гепатоцитов, и в меньшей степени — в клетках РЭС. Стоит отметить, что фиброз чаще развивается у пациентов с ДСПЖ, чем у больных наследственным гемохроматозом — в 60 и 33% случаев соответственно [35, 36]. Данный факт, предположительно, связан с характером отложения депозитов железа в печени. Накопление железа и в гепатоцитах, и в клетках Купфера в перисинусоидальном пространстве является пусковым моментом для процессов апоптоза, некроза, коллагенообразования и триггерным механизмом в прогрессировании жирового гепатоза в неалкогольный стеатогепатит, с последующим развитием фиброза печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [11].

Еще один возможный механизм формирования ДМПЖ печени — нарушение экспорта железа из клетки за счет

блокады синтеза ферропортина. В ответ на внутрипеченочную перегрузку железом увеличивается синтез гепсидина, что, в свою очередь, приводит к снижению дуоденальной экспрессии ферропортина 1 [37]. Относительный дефицит меди (Cu^{2+}) также является фактором, предрасполагающим к развитию сидероза печени у пациентов с метаболическим синдромом. Церулоплазмин — Cu^{2+} -зависимая феррооксидаза, главной функцией которого является транспорт ионов меди в плазме крови, необходим для мобилизации железа ферропортином 1. Адекватное содержание Cu^{2+} в клетках печени и в плазме крови обеспечивает нормальную экспрессию ферропортина и поддерживает антиоксидантную активность SOD. Имеются данные о том, что пациенты с НАЖБП, имеющие низкие уровни церулоплазмينا, а также — низкие внутрипеченочную и циркуляторную концентрации Cu^{2+} , страдают более тяжелой формой перегрузки железом [38]. Более того, было показано, что нарушение Cu^{2+} -зависимых механизмов антиоксидантной защиты и работы ферропортина способствуют формированию собственно НАЖБП [39].

Недавние исследования показали, что перегрузка железом нарушает циркадианные ритмы глюконеогенеза [40, 41]. В норме глюконеогенез подавляется в периоды приема пищи — у человека днем, у мышей — в ночное время, и активируется во время голода. Нарушение данного ритма в экспериментальных работах на животных моделях и у людей, работающих в ночные смены, было ассоциировано с риском развития сахарного диабета 2 типа [41]. Установлено, что, несмотря на основополагающую роль питания, чередования циклов «свет/темнота» и глюкорегуляторных гормонов, на циркадианный ритм глюконеогенеза важное влияние оказывает пищевое железо. Эффект избыточного поступления пищевого железа на глюконеогенез заключается в снижении регулирующего влияния циркадианного ритма на метаболизм глюкозы. Молекулярный механизм данного влияния заключается в гем-опосредованной регуляции взаимодействия члена 1 группы D подсемейства 1 ядерных рецепторов (Rev-Erba, также известный как NR1D1) с ко-репрессором ядерных рецепторов 1 (NCOR). Поскольку основной антидиабетический эффект метформина заключается в снижении продукции глюкозы в печени, некоторыми исследователями было выдвинуто предположение, что данный эффект метформина может быть опосредован его воздействием на метаболизм железа [42]. В исследовании 2018 г., проводившемся на линии дрожей, было показано, что общий клеточный ответ на метформин аналогичен таковому при дефиците внутриклеточного железа, характеризуется не только процессами окисления глюкозы, но и изменениями в репарации ДНК [42].

В целом тканевая перегрузка железом печени и инсулинорезистентность формируют «порочный круг». Избыток железа, накапливаясь в клетках печени, приводит к гиперинсулинемии — как за счет снижения печеночной экстракции инсулина, так и за счет нарушения инсулинового сигнала — ухудшения чувствительности к инсулину гепатоцитов. Гиперинсулинемия, в свою очередь, способствует отложению депозитов железа в печени — инсулин увеличивает захват внеклеточного железа путем повышения транслокации ТФР на поверхность гепатоцитов. Согласно данным отдельных исследований,

железо и инсулин проявляют синергизм, запуская оксидативный стресс, образование активных форм кислорода (АФК) и индуцируя синтез провоспалительных цитокинов в субэндотелиальном пространстве [32]. Цитокины стимулируют продукцию ферритина клетками Купфера и макрофагами.

Перегрузка железом и жировая ткань

Одним из самых противоречивых и активно обсуждаемых аспектов в литературе является «взаимоотношение» железа и жировой ткани. Первые исследования, посвященные оценке ферростатуса у пациентов с ожирением, свидетельствовали о высокой распространенности железодефицита в данной когорте больных [43, 44]. Механизм снижения содержания железа в сыворотке и развития дефицита железа при ожирении опосредован гипергепсидинемией: хроническое низкоинтенсивное воспаление с повышением таких провоспалительных маркеров, как IL-1 β , -6, -8 и С-реактивный белок (СРБ), активируют сигнальный STAT3 путь с повышением экспрессии гена гепсидина *HAMP*, в результате гепсидин блокирует работу ферропортина и препятствует выходу железа из макрофагов и гепатоцитов. В то же время торможение процессов абсорбции железа в тощей кишке и перераспределение его в клетки РЭС, а не включение в процесс синтеза гемоглобина приводят к развитию анемии хронических заболеваний (анемия воспаления), особенно у лиц с морбидным ожирением. Формируется так называемый «железодефицитный» фенотип ожирения, который характеризуется сочетанием признаков относительного железодефицита и дисметаболической тканевой перегрузки железом [11].

Исследования последних лет показали, что жировая ткань является одной из мишеней метаболического воздействия железа в регуляции углеводного и липидного обменов. В экспериментальных работах на линии мышей было установлено, что избыток пищевого железа способствует накоплению депозитов железа в висцеральной жировой ткани и прогрессированию инсулинорезистентности [45]. В исследовании CODAM (The Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht study) 2013 г. в когорте пациентов, не страдающих сахарным диабетом, но имеющих факторы риска развития данного заболевания (отягощенный семейный анамнез, гестационный диабет в анамнезе, избыточная масса тела, артериальная гипертензия и возраст старше 40 лет) было продемонстрировано наличие прямой ассоциации между инсулинорезистентностью жировой ткани и такими параметрами обмена железа, как ферритин, трансферрин и содержание железа [46]. Авторами работы была также выявлена обратная связь между концентрацией ферритина и уровнем адипонектина. Выявленные ассоциации между параметрами метаболизма железа и инсулинорезистентностью адипоцитов позволили предположить роль перегрузки железом на ранних стадиях патогенеза сахарного диабета 2 типа — формирование периферической инсулинорезистентности.

Молекулярные механизмы гомеостаза железа в жировой ткани изучались рядом авторов на моделях клеточных культур как мышей, так и человека. Было установлено, что ключевым звеном в данном гомеостазе является цитозольная аконитаза 1 (ACO1), также известная как

регуляторный белок железа 1 (iron regulatory protein 1, IRP1) [47, 48]. В экспериментальных работах экспрессия и активность гена *ACO1* увеличивались параллельно с экспрессией генов адипогенеза во время дифференцировки 3T3-L1 мышечных клеток и преадипоцитов человека [47]. Лентивирусный нокдаун (KD) *ACO1* в соответствующих клеточных культурах приводил не только к снижению активности аконитазы 1 и нарушению адипогенеза в процессе дифференцировки адипоцитов, но и к снижению экспрессии генов адипонектина (*ADIPOQ*) и глюкозного транспортера *GLUT4* в полностью дифференцированных адипоцитах. В ходе исследования М. Могено и соавт. было показано, что и радикалы кислорода, индуцированные внутриклеточной перегрузкой железа, и дефероксамин-индуцированный (ДФО) дефицит железа приводили к снижению экспрессии гена *ACO1* и, соответственно, подавлению активности цитозольной аконитазы. Результатом подавляющей регуляции в отношении *ACO1* было нарушение процесса дифференцировки адипоцитов [47]. Таким образом, очевидно, что для адекватной работы цитозольной аконитазы 1 и, следовательно, нормального адипогенеза необходимо поддержание строго определенного содержания внутриклеточного железа. Интересно, что уровень мРНК *ACO1* положительно коррелирует с уровнем экспрессии гена трансферриновых рецепторов *TFR* и отрицательно — с уровнем экспрессии гена ферропортина *SLC40A1*. Таким образом, *ACO1* является «звеном», объединяющим регуляцию обмена железа, энергетический обмен и адипогенез.

Железо и адипокины жировой ткани

Жировая ткань выделяет ряд провоспалительных адипокинов, продукция и метаболизм которых, согласно данным литературы, взаимосвязаны с обменом железа. На сегодняшний день наиболее изучена роль адипонектина в гомеостазе железа.

Адипонектин — белок, кодируемый геном *ADIPOQ* (*3q27*) и по своему основному метаболическому эффекту являющийся инсулиносенситайзером. Данный адипокин синтезируется зрелыми адипоцитами преимущественно в подкожной жировой ткани. В печени адипонектин повышает чувствительность к инсулину за счет нескольких механизмов — непосредственно, через рецептор инсулина, и опосредованно, снижая выброс свободных жирных кислот, повышая их окисление и подавляя глюконеогенез [49]. В мышечной ткани адипонектин стимулирует утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот [49]. Указанные эффекты адипонектина опосредованы повышением фосфорилирования рецептора инсулина, активацией рецепторов PPAR- α и АМФ-протеинкиназы печени, мышечной и жировой тканей, а также ингибированием ядерного фактора κB (NF- κB) [49]. Гемозксфузии, выполнявшиеся пациентам с нарушением толерантности к глюкозе и повышением ферритина сыворотки, приводили к повышению уровня адипонектина и нормализации углеводного обмена, подтверждая взаимное влияние феррокинетики и данного адипокина [50]. В экспериментальных работах на мышах, получавших диету с высоким содержанием железа, а также в культуре адипоцитов, обработанной раствором железа, отмечалось снижение синтеза мРНК адипонектина и, соответственно,

самого адипокина [50]. Было показано, что железо обладает негативным регулирующим эффектом в отношении транскрипции адипонектина за счет FOXO1 (forkhead box O1)-опосредованной репрессии. У мышей потеря (нокдаун гена) ферропортина в адипоцитах приводила к внутриклеточной перегрузке железом, снижению адипонектина и развитию инсулинорезистентности [3, 50].

Важно отметить, что продукция адипокинов неодинакова при наследственной и приобретенной, дисметаболической, перегрузке железом [3, 48]. При наследственном гемохроматозе низкий уровень гепсидина обеспечивает высокую экспрессию и активность ферропортина, в том числе в адипоцитах, в результате чего содержание железа внутри адипоцита низкое, а продукция адипонектина — высокая. Высокий уровень секреции адипонектина обеспечивает нормальную чувствительность к инсулину, по крайней мере, на начальных стадиях гемохроматоза. Как уже было отмечено, первичным звеном нарушения углеводного обмена у лиц с наследственным гемохроматозом является истощение β -клеточной активности, а резистентность к инсулину формируется позднее. ДМПЖ сопровождается гипергепсидинемией, блокадой ферропортина, перегрузкой железом клеток, в том числе адипоцитов, и, соответственно, снижением синтеза адипонектина, что, несомненно, вносит вклад в формирование инсулинорезистентности, предшествующей инсулинопении у лиц с ДСПЖ. Кроме того, как уже было отмечено, избыток внутриклеточного железа может нарушать адипогенез, тогда как синтез адипонектина происходит в нормально дифференцированных зрелых адипоцитах.

Еще одним адипокином, подверженным влиянию железа, является лептин. Лептин синтезируется адипоцитами преимущественно подкожной и, в меньшей степени, висцеральной жировой ткани. Лептин снижает аппетит и потребление пищи, воздействуя на экспрессию многих гипоталамических пептидов, повышает расход энергии, изменяет метаболизм жиров и глюкозы, а также оказывает ауто- и паракринное действие на метаболическую активность адипоцитов, тормозя липогенез и стимулируя липолиз [49]. Было показано, что железо обладает понижающей регуляцией в отношении продукции лептина за счет снижения гликозилирования и повышения фосфорилирования цАМФ-зависимого транскрипционного фактора CREB, что приводит к закрытию промоутерной области лептина [48]. С другой стороны, лептин также обладает регулирующим влиянием на феррокинетику. Установлено, что данный адипокин аналогично IL-6 стимулирует синтез мРНК гепсидина [51]. Так, у детей с ожирением потеря массы тела в ходе шестимесячной программы по снижению веса была ассоциирована с уменьшением концентрации гепсидина. При этом снижение уровня гепсидина коррелировало со степенью снижения содержания лептина, и данная ассоциация наблюдалась независимо от индекса массы тела ребенка [52].

Перегрузка железом и мышечная ткань

Еще одной мишенью перегрузки железом является мышечная ткань. Скелетная мускулатура составляет до 40% массы тела и является резервуаром 10–15% всего железа организма, заключенного преимущественно в составе миоглобина. Сокращение мышечной ткани

стимулирует транслокацию ТФР из GLUT4 (SLC2A4)-содержащей внутриклеточной фракции к плазматической мембране. Интересен тот факт, что сочетание диетотерапии и физической активности приводило к значимому снижению и массы тела, и содержания рТФР пропорционально увеличению объема и силы мышц верхних и нижних конечностей [53]. При этом снижение массы тела на фоне изолированного соблюдения диеты не сопровождалось изменением в концентрации рТФР [53]. Механизмы негативного воздействия избыточного железа на чувствительность мышечной ткани к инсулину различны и недостаточно хорошо изучены. Одной из потенциальных причин формирования дефекта инсулинового сигнала является активация оксидативного стресса и образование АФК. АФК вызывают гидроксилирование фенилаланиновых остатков молекулы инсулина, что непосредственно приводит к уменьшению сродства рецептора инсулина к его лиганду. Кроме того, радикалы кислорода нарушают ядерную функцию γ -рецепторов активируемых пролифераторами пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ)). Известно, что мутации в гене PPAR- γ с потерей функции сопровождаются тяжелой артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа, развивающимися в молодом возрасте.

Дополнительные механизмы мышечной инсулинорезистентности могут быть опосредованы воздействием избыточного железа на HIF (hypoxia inducible factors/факторы, индуцируемые гипоксией) — группу транскрипционных факторов, экспрессирующихся в условиях дефицита кислорода. HIF 1 и 2 типа за счет изменения в фосфорилировании инсулинового рецептора регулируют энергетический обмен в мышцах и других тканях, а также контролируют АМФ-активируемую протеинкиназу (AMP activated protein kinase, AMPK), стимулируя захват глюкозы и окисление свободных жирных кислот, препятствуют переносу других переходных металлов (например, марганца). Окислительный стресс приводит к усиленному ингибированию SOD2 и активации NF- κ B в макрофагах и клетках Купфера, в результате чего повышается синтез TNF- α , который, в свою очередь, нарушает проведение инсулинового сигнала и снижает концентрацию адипонектина [37].

ДСПЖ и осложнения сахарного диабета

Перегрузка железом не только оказывает влияние на ранние события в формировании диабетогенного каскада (инсулинорезистентность → нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)/нарушенная гликемия натощак (НГН) → истощение секреторной активности β -клеток → сахарный диабет 2 типа), но и способствует развитию и прогрессированию хронических диабетических осложнений.

Перегрузка железом и ретинопатия

Описано несколько возможных механизмов развития перегрузки сетчатки железом у лиц с сахарным диабетом [54]. Гипергликемия вызывает разрушение молекул гема в составе гемоглобина и миоглобина и выход свободного железа в интерстициальное пространство. Наличие интратретиальных и интравитреальных гемор-

рагий также может способствовать локальной тканевой перегрузке железом у лиц с пролиферативной диабетической ретинопатией. Исследователями был отмечен тот факт, что у пациентов с сахарным диабетом повышены интравитреальные концентрации проренина, ренина, ангиотензиногена и ангиотензина II [54]. Ангиотензин II стимулирует локальную экспрессию белков, регулирующих метаболизм железа, — транспортера двухвалентных металлов DMT1, рецептора трансферрина ТФР, ферропортина и гепсидина, в результате чего усиливается захват железа клетками сетчатки.

Перегрузка железом и диабетическая нефропатия

Показана роль избыточного железа в формировании диабетической нефропатии. Так, у пациентов, страдающих β -талассемией и перегрузкой железом на фоне многократных гемотрансфузий, отмечалось раннее развитие быстро прогрессирующей диабетической нефропатии и повышение концентрации железа в лизосомах проксимальных канальцев почек [55]. В эксперименте у мышей линии ab/ab (страдающих искусственно индуцированным сахарным диабетом, ожирением и дислипидемией) ограничение пищевого железа приводило к замедлению прогрессирования диабетической нефропатии [55, 56]. Аналогичный эффект наблюдался у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших низкоуглеводную, обогащенную полифенолами диету с низким содержанием железа в течение среднего периода наблюдения 3,9 года (SD 1,8 года) [54]. В небольшом открытом нерандомизированном исследовании, проводившемся в когорте взрослых пациентов, страдающих диабетической нефропатией, лечение хелатором железа Деферипроном приводило к значимому стойкому снижению альбумин-креатининового соотношения и стабилизации функции почек в течение 9 мес наблюдения [55, 57].

Перегрузка железом и нервная система

Одним из новейших направлений исследования является оценка роли перегрузки железом, особенно дисметаболического характера, в формировании патологии центральной и периферической нервной системы. Накопление депозитов железа в головном мозге является признанным индуктором развития когнитивной дисфункции и увеличивает риск развития деменции, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, в 1,5–2,5 раза [55, 58]. Согласно данным литературных обзоров, может усугублять течение диабетической нейропатии [48, 55, 59, 60]. Данное предположение подтверждает факт поражения периферических нервных волокон у пациентов с наследственным гемохроматозом. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на крысах прием хелатора железа Дефероксамина восстанавливал скорость проведения по двигательным и чувствительным нервам, а также улучшал кровоток в них [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективы дальнейших исследований

Несмотря на то что на сегодняшний день описаны различные механизмы участия перегрузки железом в диабетогенном каскаде, а также активно изучаются

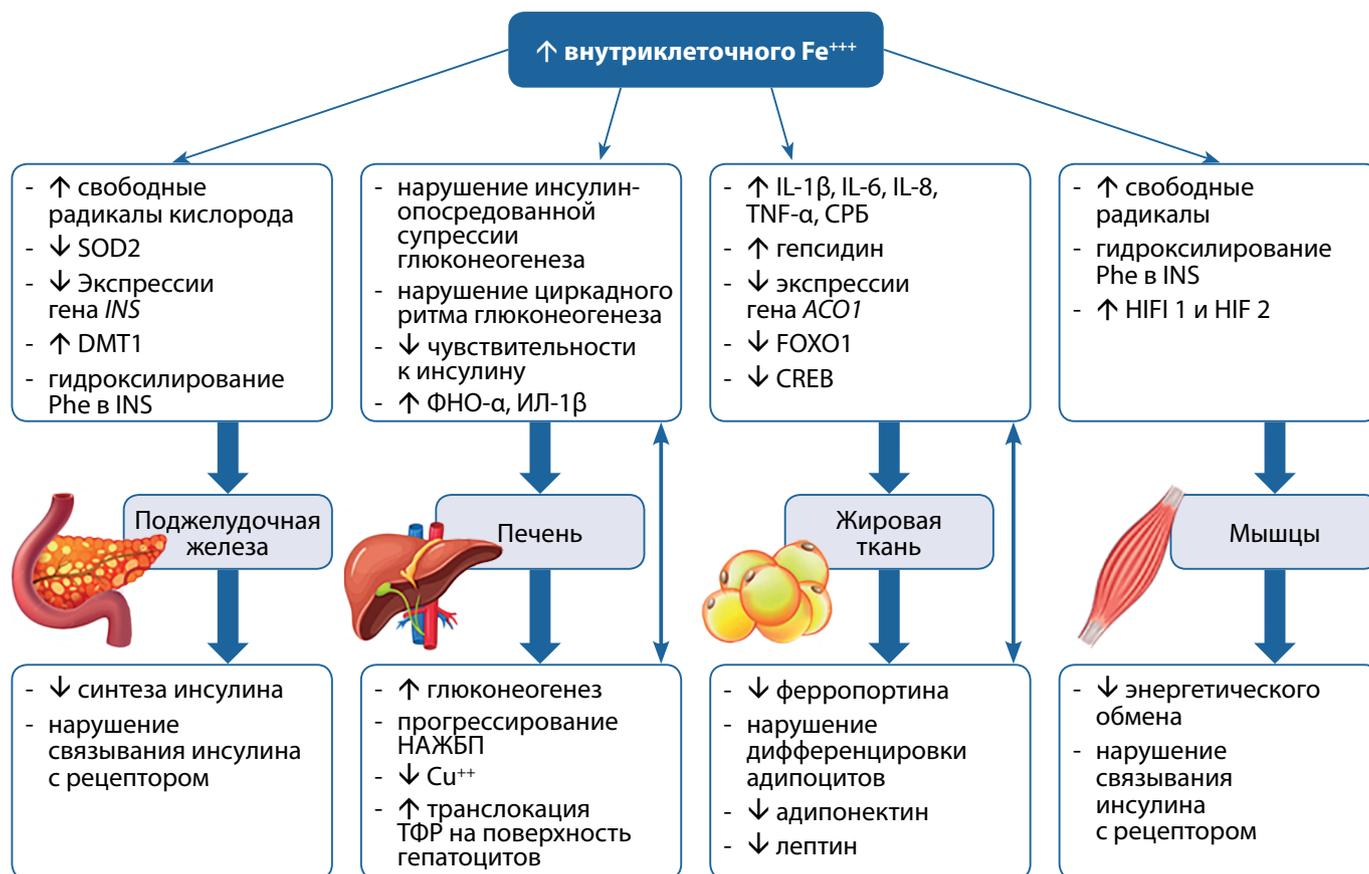


Рисунок 1. Влияние перегрузки железом на формирование нарушений углеводного обмена.

Figure 1. Iron overload involvement in the development of carbohydrate metabolism disorders.

механизмы ответного влияния гипергликемии на феррокинетику (рис. 1), остаются открытыми вопросы:

- почему дисметаболическая гиперферритинемия и собственно ДСПЖ развиваются не у всех пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа;
- какой механизм влияния ДСПЖ является основополагающим в индукции и прогрессировании нарушений углеводного обмена (НУО) по стадиям «ожирение-НГН/НТГ-сахарный диабет 2 типа», поскольку не у всех лиц с дисметаболической перегрузкой железом в итоге развивается сахарный диабет;
- целесообразно ли использовать верхние значения сывороточного ферритина (более 300 мкг/л у мужчин и женщин в менопаузе и более 200 мкг/л у женщин детородного возраста), разработанные EASL для диагностики перегрузки железом независимо от ее этиологии в установлении ДСПЖ;
- исследование каких параметров обмена железа поможет обеспечить раннюю диагностику НУО с целью своевременной профилактики прогрессирования предиабета в сахарный диабет 2 типа;
- нуждаются ли пациенты с ДСПЖ в коррекции ферростатуса и, если нуждаются, какие «отрезные» значения содержания в крови железа и ферритина должны стать показанием для флеботомии или терапии хелаторами железа.

Ответы на данные вопросы могут быть получены в результате дальнейших исследований — эпидемиологических, клинических и экспериментальных — направленных на уточнение частоты встречаемости ДСПЖ у пациентов с ожирением и различными НУО (НТГ, НГН,

сахарный диабет 2 типа), частоты гетерозиготных мутаций в генах, кодирующих белки-регуляторы обмена железа, ассоциаций между маркерами обмена железа и параметрами метаболического контроля, а также — на уточнение сложных молекулярных механизмов взаимного влияния перегрузки железом и дисгликемии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Мусина Н.Н. — участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных, подготовка текста статьи; Славкина Я.С. — сбор и анализ данных; Петрухина Д.А. — сбор и анализ данных, подготовка текста статьи; Зима А.П. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Прохоренко Т.С. — сбор и анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Саприна Т.В. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Moirand R, Mortaji AM, Loréal O, et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*. 1997;349(9045):95-97. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)06034-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)06034-5)
- Root HF. Insulin resistance and bronze diabetes. *N Engl J Med*. 1929;201(5):201-206. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM192908012010501>
- Fernández-Real JM, McClain D, Manco M. Mechanisms linking glucose homeostasis and iron metabolism toward the onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(11):2169-2176. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-3082>
- Deugnier Y, Turlin B, le Quilleuc D, et al. A reappraisal of hepatic siderosis in patients with end-stage cirrhosis: practical implications for the diagnosis of hemochromatosis. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(6):669-675. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-199706000-00007>
- Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*. 1999;117(5):1155-1163. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70401-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70401-4)
- Pietrangolo A. Hemochromatosis: an endocrine liver disease. *Hepatology*. 2007;46(4):1291-1301. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21886>
- Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*. 2002;51(8):2348-2354. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2348>
- Bozzini C, Girelli D, Olivieri O, et al. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2061-2063. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.8.2061>
- Riva A, Trombini P, Mariani R, et al. Reevaluation of clinical and histological criteria for diagnosis of dysmetabolic iron overload syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14(30):4745-4752. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4745>
- Root HF. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.001>
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени // *Лечащий врач*. — 2017. — №12 — С. 60-67. [Mechtiev SN, Mechtieva OA. Iron overload syndrome in chronic hepatic diseases: the focus is on non-alcoholic fat hepatic disease. *Lechaschi Vrach*. 2017;(12):60-67. (In Russ).]
- Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(2):448-457. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.24038>
- Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138(3):905-912. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.013>
- Zimiao C, Dongdong L, Shuoping C, et al. Correlations between iron status and body composition in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Nutr*. 2022;9(1):3-22. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.911860>
- Huang J, Jones D, Luo B, et al. Iron overload and diabetes risk: a shift from glucose to Fatty Acid oxidation and increased hepatic glucose production in a mouse model of hereditary hemochromatosis. *Diabetes*. 2011;60(1):80-87. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-0593>
- Пальцев И.В., Калинин А.Л., Сницаренко Е.Н. Сывороточный ферритин — предиктор сахарного диабета 2 типа у пациентов с хроническими гепатитами // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2016. — Т. 48. — №2 — С. 65-68. [Paltsev IV, Kalinin AL, Snitsarenko EN. Serum ferritin as a predictor of diabetes mellitus type 2 in patients with chronic hepatitis. *Health and Ecology Issues*. 2016;48(2):65-68. (In Russ).]
- Fernández-Real JM, Manco M. Effects of iron overload on chronic metabolic diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(6):513-526. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70174-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70174-8)
- Bao W, Rong Y, Rong S, Liu L. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2012;10(1):119. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-119>
- Zhao Z, Li S, Liu G, et al. Body iron stores and heme-iron intake in relation to risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(7):e41641. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041641>
- Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J, Kain K. Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(4):308-318. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2394>
- Gan W, Guan Y, Wu Q, et al. Association of Tmprss6 polymorphisms with ferritin, hemoglobin, and type 2 diabetes risk in a Chinese Han population. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(3):626-632. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.025684>
- Fernández-Real JM, Mercader JM, Ortega FJ, et al. Transferrin receptor-1 gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(7):600-607. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02306.x>
- Jouihan HA, Cobine PA, Cooksey RC, et al. Iron-mediated inhibition of mitochondrial manganese uptake mediates mitochondrial dysfunction in a mouse model of hemochromatosis. *Mol Med*. 2008;14(3-4):98-108. doi: <https://doi.org/10.2119/2007-00114.Jouihan>
- Koch RO, Zoller H, Theuri I, et al. Distribution of DMT 1 within the human glandular system. *Histol Histopathol*. 2003;18(4):1095-1101. doi: <https://doi.org/10.14670/HH-18.1095>
- Hudson DM, Curtis SB, Smith VC, et al. Human hephaestin expression is not limited to enterocytes of the gastrointestinal tract but is also found in the antrum, the enteric nervous system, and pancreatic {beta}-cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(3):G425-G432. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00453.2009>
- MacDonald MJ, Cook JD, Epstein ML, Flowers CH. Large amount of (apo)ferritin in the pancreatic insulin cell and its stimulation by glucose. *FASEB J*. 1994;8(10):777-781. doi: <https://doi.org/10.1096/fasebj.8.10.8050678>
- Krause A, Neitz S, Mägert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000;480(2-3):147-150. doi: [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01920-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01920-7)
- Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Adv Nutr*. 2017;8(1):126-136. doi: <https://doi.org/10.3945/an.116.013961>
- McClain DA, Abraham D, Rogers J, et al. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. 2006;49(7):1661-1669. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0200-0>
- Noetzi LJ, Mittelman SD, Watanabe RM, et al. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. *Am J Hematol*. 2012;87(2):155-160. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.22223>
- Manco M. Metabolic syndrome in childhood from impaired carbohydrate metabolism to nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Coll Nutr*. 2011;30(5):295-303. doi: <https://doi.org/10.1080/07315724.2011.10719972>
- Ferrannini E. Insulin resistance, iron, and the liver. *Lancet*. 2000;355(9222):2181-2182. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02397-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02397-7)
- Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major [published correction appears in *N Engl J Med*. 2000;343(23):1740]. *N Engl J Med*. 2000;343(5):327-331. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200008033430503>
- Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(1):77-85. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.24706>
- Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*. 2000;403(6771):776-781. doi: <https://doi.org/10.1038/35001596>
- Turlin B, Mendler MH, Moirand R, et al. Histologic features of the liver in insulin resistance-associated iron overload. A study of 139 patients. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(2):263-270. doi: <https://doi.org/10.1309/WWNE-KW2C-4KTW-PTJ5>
- Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metab*. 2013;17(3):329-341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.02.007>
- Aigner E, Theuri I, Haufe H, et al. Copper availability contributes to iron perturbations in human nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008;135(2):680-688. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.04.007>
- Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *J Hepatol*. 2011;55(4):920-932. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.05.008>

40. Simcox JA, Mitchell TC, Gao Y, et al. Dietary iron controls circadian hepatic glucose metabolism through heme synthesis. *Diabetes*. 2015;64(4):1108-1119. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0646>
41. Li W, Chen Z, Ruan W, et al. A meta-analysis of cohort studies including dose-response relationship between shift work and the risk of diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(11):1013-1024. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00561-y>
42. Stynen B, Abd-Rabbo D, Kowarzyk J, et al. Changes of cell biochemical states are revealed in protein homomeric complex dynamics. *Cell*. 2018;175(5):1418-1429.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.050>
43. Wenzel BJ, Stults HB, Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet*. 1962;2(7251):327-328. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(62\)90110-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(62)90110-1)
44. Cheng HL, Bryant C, Cook R, et al. The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: a systematic review. *Obes Rev*. 2012;13(2):150-161. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00938.x>
45. Dongiovanni P, Ruscica M, Rametta R, et al. Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance. *Am J Pathol*. 2013;182(6):2254-2263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.02.019>
46. Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Ferreira I, et al. Iron metabolism is associated with adipocyte insulin resistance and plasma adiponectin: the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) study. *Diabetes Care*. 2013;36(2):309-315. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0505>
47. Moreno M, Ortega F, Xifra G, et al. Cytosolic aconitase activity sustains adipogenic capacity of adipose tissue connecting iron metabolism and adipogenesis. *FASEB J*. 2015;29(4):1529-1539. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.14-258996>
48. Harrison A V., Lorenzo FR, McClain DA. Iron and the pathophysiology of diabetes. *Annu Rev Physiol*. 2023;85(1):339-362. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022522-102832>
49. Косыгина А.В., Васюкова О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани // *Проблемы Эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №1 — С. 44-50. [Kosygina AV, Vasyukova OV. New evidence for the pathogenesis of obesity: adipokines are adipose tissue hormone. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(1):44-50. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955144-50>
50. Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3529-3540. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI44421>
51. Chung B, Matak P, McKie AT, Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *J Nutr*. 2007;137(11):2366-2370. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/137.11.2366>
52. Amato A, Santoro N, Calabrò P, et al. Effect of body mass index reduction on serum hepcidin levels and iron status in obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(12):1772-1774. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.204>
53. Lopez P, Taaffe DR, Galvão DA, et al. Resistance training effectiveness on body composition and body weight outcomes in individuals with overweight and obesity across the lifespan: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2022;23(5):e13428. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13428>
54. Ciudin A, Hernández C, Simó R. Iron Overload in Diabetic Retinopathy: A Cause or a Consequence of Impaired Mechanisms? *Exp Diabetes Res*. 2010;2010:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/714108>
55. Fernández-Real JM, Manco M. Effects of iron overload on chronic metabolic diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(6):513-526. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70174-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70174-8)
56. Ikeda Y, Enomoto H, Tajima S, et al. Dietary iron restriction inhibits progression of diabetic nephropathy in db/db mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(7):F1028-F1036. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00473.2012>
57. Rajapurkar MM, Hegde U, Bhattacharya A, et al. Effect of deferiprone, an oral iron chelator, in diabetic and non-diabetic glomerular disease. *Toxicol Mech Methods*. 2013;23(1):5-10. doi: <https://doi.org/10.3109/15376516.2012.730558>
58. Schröder N, Figueiredo LS, de Lima MN. Role of brain iron accumulation in cognitive dysfunction: evidence from animal models and human studies. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(4):797-812. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-121996>
59. Tang W, Li Y, He S, et al. *Caveolin-1* alleviates diabetes-associated cognitive dysfunction through modulating neuronal ferroptosis-mediated mitochondrial homeostasis. *Antioxid Redox Signal*. 2022;37(13-15):867-886. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0233>
60. Miao R, Fang X, Zhang Y, et al. Iron metabolism and ferroptosis in type 2 diabetes mellitus and complications: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death Dis*. 2023;14(3):186. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05708-0>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мусина Надежда Нурлановна**, к.м.н. [**Nadezhda N. Musina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2 Moscowki Trakt, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7148-6739>; eLibrary SPIN: 3468-8160; e-mail: nadiezhdha-musina@mail.ru

Славкина Яна Сергеевна [Yana S. Slavkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4670-5076>; eLibrary SPIN: 2194-2470; e-mail: yanochka_31104@mail.ru

Петрухина Дарья Андреевна [Daria A. Petrukhina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1887-3782>; e-mail: petrukhina_dasha98@mail.ru

Зима Анастасия Павловна, д.м.н., профессор [Anastasiia P. Zima, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9034-7264>; eLibrary SPIN: 5710-4547; e-mail: zima2302@gmail.com

Прохоренко Татьяна Сергеевна, к.м.н. [Tatiana S. Prokhorenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8016-4755>; eLibrary SPIN: 1495-4127; e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

Саприна Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatiana V. Saprina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; eLibrary SPIN: 2841-2371; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мусина Н.Н., Славкина Я.С., Петрухина Д.А., Зима А.П., Прохоренко Т.С., Саприна Т.В. О роли дисметаболической перегрузки железом в формировании неалкогольной жировой болезни печени и индукции нарушений углеводного обмена // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 259-268. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13013>

TO CITE THIS ARTICLE:

Musina NN, Slavkina YaS, Petrukhina DA, Prokhorenko TS, Zima AP, TV Saprina TV. The role of dysmetabolic iron overload syndrome in non-alcoholic fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorders induction. *Obesity and metabolism*. 2023;20(3):259-268. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13013>