

## К ВОПРОСУ О РОЛИ ГИПЕРФЕРРИТЕМИИ И ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ



© Н.Н. Мусина\*, А.П. Зима, С.В. Будеева, Я.С. Славкина, Д.А. Петрухина, О.В. Родионова, Д.Е. Алибиев, О.С. Тонких, Т.В. Саприна

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

**Обоснование.** Заболевания, в основе которых лежит перегрузка железом, — наследственный гемохроматоз,  $\beta$ -талассемия, поздняя кожная порфирия, — ассоциированы с сахарным диабетом 2 типа (СД2), что позволяет предположить роль избытка железа в формировании нарушений углеводного обмена (НУО). Остается дискуссионным вопрос применимости и информативности использования традиционных параметров феррокинетики в качестве предикторов и маркеров диагностики различных НУО.

**Цель.** Установить взаимосвязи между маркерами феррокинетики и показателями углеводного обмена у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Научная гипотеза: нарушение феррокинетики по типу дисметаболической перегрузки железом влияет на риск индукции и прогрессирования НУО независимо от индекса массы тела (ИМТ).

**Материалы и методы.** Пациентам выполнялись антропометрия, забор крови с определением развернутого биохимического анализа, анализа липидного спектра, развернутого общего анализа крови и биохимических показателей обмена железа. С учетом технических возможностей аппарата, ряду вошедших в исследование пациентов выполнена T2\*-магнитно-резонансная релаксометрия для количественной оценки содержания железа в печени.

**Результаты.** В исследование включено 108 пациентов. В ходе исследования проводилась стратификация пациентов в группы в зависимости от наличия НУО (без НУО, с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и с СД2), а также в зависимости от состояния обмена железа (с относительно высоким и относительно низким уровнем ферритина). Уровень ферритина был значимо выше у пациентов с СД2, чем у пациентов с НТГ (298,10 [145,80–336,95] и 124,00 [58,30–170,55] нг/мл соответственно,  $p=0,029$ ) и лиц без НУО (59,80 [24,10–108,85] нг/мл,  $p=0,002$ ), и значимо выше у лиц с НТГ в сравнении с пациентами без НУО ( $p=0,035$ ). Пациенты с содержанием ферритина, превышающим значения 75 перцентиля, имели более высокий уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) (5,8 [5,3–6,6] и 5,4 [5,2–5,7]%) соответственно,  $p=0,016$ ). Уровень ферритина обладает высокой информативностью в диагностике СД2: чувствительность 77,8%, специфичность 91% при диагностическом пороге 208,1 нг/мл (площадь под кривой = 0,813;  $p=0,002$ ). В диагностике НТГ у лиц с избыточной массой тела и ожирением ферритин обладает также высокой чувствительностью 75%, и специфичностью 84,4%, но при более низком диагностическом пороге — 126,65 нг/мл (площадь под кривой = 0,738;  $p=0,016$ ).

**Заключение.** Уровень гиперферритинемии нарастает по мере прогрессирования дисгликемии. Ферритин является перспективным маркером, обладающим высокой информативностью в диагностике различных нарушений углеводного обмена.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа; нарушение толерантности к глюкозе; ожирение; перегрузка железом; ферритин; метаболический синдром.

## HYPERFERRITINEMIA AND DYSMETABOLIC IRON OVERLOAD IN THE FORMATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS

© Nadezhda N. Musina\*, Anastasiia P. Zima, Svetlana V. Budeeva, Yana S. Slavkina, Daria A. Petrukhina, Oksana V. Rodionova, Duman E. Alibiev, Olga S. Tonkih, Tatiana V. Saprina

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

**BACKGROUND:** Diseases, which pathogenesis is based on iron overload - hereditary hemochromatosis,  $\beta$ -thalassemia, porphyria cutanea tarda - are associated with type 2 diabetes mellitus; this suggests the role of excess iron in the formation of carbohydrate metabolism disorders (CMD). The question of the possibility and informative content of using traditional ferrokinetics parameters as predictors and markers for diagnosing various CMD remains debatable.

**AIM:** To establish relationships between ferrokinetics markers and indicators of carbohydrate metabolism in overweight and obese individuals. The scientific hypothesis is that disturbances in ferrokinetics, such as dysmetabolic iron overload, influence the risk of induction and progression of CMD, regardless of body mass index.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**MATERIALS AND METHODS:** Patients underwent anthropometry, blood sampling with the determination of a detailed biochemical analysis, lipid spectrum analysis, a detailed general blood test and biochemical indicators of iron metabolism. Taking into account the technical capabilities of the device, a number of patients included in the study underwent T2\*-magnetic resonance relaxometry of the liver.

**RESULTS:** The study included 108 patients, stratified into groups depending on the presence of CMD (without CMD, with impaired glucose tolerance (IGT) and with T2DM), as well as depending on the iron metabolism (with relatively high and relatively low ferritin levels). Ferritin levels were significantly higher in patients with T2DM than in patients with IGT (298.10 [145.80–336.95] and 124.00 [58.30–170.55] ng/ml, respectively,  $p=0.029$ ) and persons without CMD (59.80 [24.10–108.85] ng/ml,  $p=0.002$ ), and significantly higher in persons with IGT compared to patients without CMD ( $p=0.035$ ). Patients with ferritin levels above the 75th percentile had higher glycated hemoglobin levels (HbA<sub>1c</sub>) (5.8 [5.3–6.6] and 5.4 [5.2–5.7]%, respectively,  $p=0.016$ ). Ferritin was highly informative in the diagnosis of T2DM: sensitivity 77.8%, specificity 91% with a diagnostic threshold of 208.1 ng/ml (area under the curve = 0.813;  $p=0.002$ ). In diagnosing IGT ferritin had a high sensitivity of 75% and specificity of 84.4%, but with a lower diagnostic threshold of 126.65 ng/ml (area under the curve = 0.738;  $p=0.016$ ).

**CONCLUSION:** The level of hyperferritinemia increases as dysglycemia progresses. Ferritin is a promising marker that is highly informative in the diagnosis of various carbohydrate metabolism disorders.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus type 2; impaired glucose tolerance; obesity; iron overload; ferritin; metabolic syndrome.

## ОБОСНОВАНИЕ

Железо является сильным биологическим прооксидантом, способным вызывать нарушение внутриклеточных процессов за счет образования свободных радикалов кислорода. Тот факт, что заболевания, в основе которых лежит перегрузка железом, — наследственный гемохроматоз,  $\beta$ -талассемия, поздняя кожная порфирия, — ассоциированы с сахарным диабетом 2 типа (СД2), позволяет предположить роль избытка железа в формировании нарушений углеводного обмена (НУО). Связь перегрузки железом, главным лабораторным маркером которой традиционно считается гиперферритинемия, с СД2 неоднократно показана как в продольных, так и в поперечных исследованиях [1–4]. Исследований, подтверждающих наличие аналогичной взаимосвязи между перегрузкой железом и предиабетом, опубликовано меньше [4, 5]. Несмотря на то, что механизмы диабетогенного влияния железа активно изучаются и описаны в литературе [6], остается дискуссионным вопрос возможности и информативности использования традиционных параметров феррокинетики, а именно, железа сыворотки, ферритина сыворотки и насыщения трансферрина железом, в качестве предикторов и маркеров диагностики различных НУО. Роль ферритина как белка острой фазы, с одной стороны требует установления специальных диагностических отрезных значений данного параметра для дисметаболической перегрузки железом у лиц с патологией углеводного обмена и ожирением, с другой стороны предполагает необходимость оценки других, менее подверженных влиянию воспаления маркеров перегрузки железом, например, концентрации железа в печени (liver iron concentration (LIC)).

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить взаимосвязи между маркерами феррокинетики и показателями углеводного обмена у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Научная гипотеза исследования заключается в том, что нарушение феррокинетики по типу дисметаболической перегрузки железом влияет на риск индукции и прогрессирования НУО независимо от индекса массы тела (ИМТ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 108 пациентов. На момент включения в исследования все пациенты проходили плановую госпитализацию в эндокринологической клинике. В ходе исследования проводилась стратификация пациентов в группы в зависимости от наличия НУО, а также в зависимости от состояния обмена железа.

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Эндокринологическая клиника ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

*Время исследования.* Набор пациентов, выполнение лабораторных и инструментальных исследований осуществлялись в период с 01 марта 2023 до 30 января 2024 гг.

### Изучаемые популяции (одна или несколько)

#### Популяция «без НУО»: группа 1

*Критерии включения:* мужской и женский пол; возраст от 18 до 55 лет; избыточная масса тела или ожирение на момент включения в исследование (ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> и  $< 45,0$  кг/м<sup>2</sup>); отсутствие НУО по результатам оценки гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы (глюкоза венозной плазмы натощак  $< 6,1$  ммоль/л, глюкоза венозной плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой  $< 7,8$  ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина  $< 6,0\%$ ); отсутствие приема в анамнезе любых препаратов, влияющих на чувствительность к инсулину и углеводный обмен (сахароснижающих препаратов); подписание информированного согласия.

#### Популяция «НТГ»: группа 2

*Критерии включения:* мужской и женский пол; возраст от 18 до 55 лет; избыточная масса тела или ожирение на момент включения в исследование (ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> и  $< 45,0$  кг/м<sup>2</sup>); наличие нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) (глюкоза венозной плазмы натощак  $< 7,0$  ммоль/л, глюкоза венозной плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой  $\geq 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л) или нарушенной гликемии натощак (НГН) (глюкоза

венозной плазмы натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л, глюкоза венозной плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой  $< 7,8$  ммоль/л) по данным исследования HbA<sub>1c</sub> и/или проведения ПГТТ с 75 г; уровень HbA<sub>1c</sub>  $< 6,5\%$ ; отсутствие приема в анамнезе любых препаратов, влияющих на чувствительность к инсулину и углеводный обмен (сахароснижающих препаратов); подписание информированного согласия.

#### Популяция «СД2»: группа 3

**Критерии включения:** мужской и женский пол; возраст от 18 до 55 лет; избыточная масса тела или ожирение на момент включения в исследование (ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> и  $< 45,0$  кг/м<sup>2</sup>); наличие СД2, выявленного впервые на момент включения в исследование по данным исследования HbA<sub>1c</sub> и/или проведения ПГТТ с 75 г глюкозы (глюкоза венозной плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л, глюкоза венозной плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой  $\geq 11,1$  ммоль/л); уровень HbA<sub>1c</sub>  $< 7,5\%$ ; отсутствие приема в анамнезе любых препаратов, влияющих на чувствительность к инсулину и углеводный обмен (сахароснижающих препаратов); подписание информированного согласия.

**Критерии исключения:** постоперационный период; бариатрические оперативные вмешательства в анамнезе; гемотрансфузии и/или прием пероральных и/или парентеральных препаратов железа в период 1 месяца до включения в исследование и в момент включения; онкологические заболевания; наличие у пациента обострения инфекционных заболеваний, наличие специфических инфекционных заболеваний (ВИЧ / СПИД, вирусные гепатиты, туберкулез); цирроз печени; острая печеночная и сердечная недостаточность, почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин по формуле СКД-ЕП; острые и хронические в стадии обострения заболевания желудочно-кишечного тракта; не подписанное информированное согласие или отказ пациента от участия в исследовании.

#### Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Способ формирования выборки истинно-случайный.

#### Дизайн исследования

Исследование: одноцентровое, наблюдательное, одномоментное, одновыборочное, сравнительное (при сравнении подгрупп).

#### Методы

В рамках данного исследования всем пациентам выполнялись антропометрия, забор крови с определением развернутого биохимического анализа, анализа липидного спектра, развернутого общего анализа крови и биохимических показателей обмена железа. С учетом технических возможностей аппарата, ряду вошедших в исследование пациентов выполнена T2\*-магнитно-резонансная релаксометрия печени для количественной оценки содержания в ней железа.

Материал исследования — сыворотка и плазма венозной крови, взятой из локтевой вены утром на голод-

ный желудок, а также — в ходе ПГТТ с 75 г глюкозы. Забор крови выполнялся в количестве 30 мл в вакуумные пробирки, соответствующие типам исследования.

Оценка антропометрических данных включала: измерение роста (см), веса (кг), расчет ИМТ по формуле: ИМТ = вес в кг / рост в м<sup>2</sup>, измерение окружности талии (ОТ, см), окружности бедер (ОБ, см) и расчет индекса ОТ/ОБ.

Оценка состояния углеводного обмена проводилась по результатам исследования HbA<sub>1c</sub> — с использованием анализатора D10 ("BIORAD", США), а также — проведения ПГТТ с 75 г глюкозы.

Биохимический анализ крови (анализатор ARCHITECT i2000SR, "Abbott", США) включал определение аспартатаминотрансферазы (АСТ, Ед/л; референс 5–34 Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ, Ед/л; референс 0–55 Ед/л), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП, ммоль/л), мочевины (ммоль/л), мочевой кислоты (ммоль/л), и показателей липидного спектра: общего холестерина (ммоль/л), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л).

Общий анализ крови выполнялся с применением гематологического анализатора XN1000 ("Sysmex", Япония). Биохимические показатели обмена железа — концентрация сывороточного железа (ммоль/л), трансферрина (мг/дл) и ферритина (нг/мл) — определялись анализатором ARCHITECT i2000SR ("Abbott", США).

T2\*-магнитно-резонансная релаксометрия печени проводилась на томографе — GE 1.5T SIGNA CREATOR. Режим выполнения исследования для оценки тканевой перегрузки печени железом — T2\*-ВИ с использованием серии GRE-последовательностей. По полученным показателям величины T2\* и обратной для нее R2\* вычисляется концентрация железа в печени по формуле LIC = 0,032 × R2\* – 0,14 [7,8].

#### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета программ SPSS STATISTICS 23. Для проверки нормальности распределения признаков использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Все количественные показатели представлены медианой и интерквартильным диапазоном, Me [Q1–Q3]. Значимость различий показателей между независимыми группами сравнения оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни с пороговым уровнем значимости  $p < 0,05$ . Корреляционные связи между признаками определялись с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Сравнение частот бинарного признака в двух независимых группах осуществлялось с помощью двустороннего точного критерия Фишера или критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Пороговый уровень статистической значимости составлял  $\alpha = 0,05$ .

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования №9388 одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России 27.02.2023 г. Все включенные пациенты дали добровольное информированное согласие на включение в исследование.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 108 пациентов с избыточной массой тела или ожирением: 38 (35,9%) мужчин и 70 (64,1%) женщин. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от наличия и типа НУО: группа 1 — пациенты без НУО (n=52), группа 2 — пациенты с НТГ (n=27), группа 3 — пациенты с СД2, выявленным впервые на момент включения в исследование (n=29). Структура ожирения в общей выборке и в указанных группах представлена в таблице 1.

Значимых различий в структуре ожирения между группами исследования выявлено не было (точный критерий Фишера = 11,149, p=0,058).

Был проведен сравнительный анализ антропометрических данных, параметров метаболического контроля, липидного обмена и обмена железа в зависимости от наличия и типа НУО. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, пациенты с НТГ и СД2 были значимо старше лиц без НУО, однако между собой по возрасту — сопоставимы. Хотя группы исследования были сопоставимы по ИМТ и соотношению ОТ/ОБ, отмечалась очевидная тенденция к нарастанию ИМТ и индекса ОТ/ОБ по мере прогрессирования НУО.

Интересно отметить, что HbA<sub>1c</sub> значимо не различался в группах 1 и 2, однако был ожидаемо выше у больных СД2 в сравнении как с лицами без НУО, так и с пациентами с НТГ с высоким уровнем достоверности. Несмотря на отсутствие различий в содержании инсулина между исследуемыми группами, у пациентов с СД2 был получен значимо более высокий индекс НОМА, но только относительно лиц без НУО.

Концентрация креатинина у пациентов с НТГ была значимо ниже в сравнении с лицами без патологии углеводного обмена, при этом СКФ в соответствующих группах (группа 2 и 1) значимо не различалась. Значимые различия в концентрации креатинина и СКФ были получены между группами 2 и 3: уровень креатинина у больных СД2 был выше, а СКФ — ниже, чем у пациентов с предиабетом. Учитывая критерии включения в группы (небольшая длительность сахарного диабета), различия в концентрации креатинина, более вероятно, обусловлены не истинно функцией почек, а различиями в композиционном составе тела.

У пациентов с СД2 в сравнении с лицами без НУО также был значимо выше уровень мочевой кислоты, тогда как у пациентов с НТГ и лиц без патологии углеводного обмена урикемия значимо не отличалась.

И у больных СД2, и у пациентов с НТГ содержание общего холестерина было ожидаемо выше, чем у лиц без НУО. Концентрация ЛПВП в нашей выборке была ниже при СД2, чем в отсутствие патологии углеводного обмена, а содержание триглицеридов — значимо выше в группе НТГ, чем у лиц без НУО.

Содержание ферритина нарастало по мере прогрессирования НУО: было значимо выше у пациентов с СД2, чем у пациентов с НТГ и лиц без НУО, а также значимо выше у пациентов с предиабетом, чем при отсутствии патологии углеводного обмена. Концентрация трансферрина, напротив, была минимальной в группе СД2, но не различалась у пациентов с НТГ и без НУО.

Поскольку ферритин не только отражает депо железа в организме, но и является белком острой фазы, его различия у пациентов в зависимости от наличия и выраженности НУО могли быть обусловлены именно состоянием хронического низкоинтенсивного воспаления на фоне дисгликемии. В связи с этим мы дополнительно проанализировали другие параметры воспаления, доступные для определения в рутинной клинической практике (таблица 3).

Среди исследованных маркеров воспаления значимо различалась только скорость оседания эритроцитов (СОЭ): она была выше у пациентов с НТГ в сравнении с лицами без НУО и у больных СД2 — также в сравнении с лицами без патологии углеводного обмена, но не различалась между группами 2 и 3.

В сравнительном аспекте нами также было проанализировано накопление железа в печени по данным МРТ-релаксометрии. МРТ-релаксометрия выполнена у 77 из 108 вошедших в исследование пациентов ввиду технических ограничений томографа по допустимой массе тела и ОТ пациента, а также в 4 случаях — нежелании пациентов проходить МРТ исследование. Результаты оценки содержания железа в ткани печени представлены в таблице 4.

Стоит отметить, что признаки печеночной перегрузки железом (LIC $\geq$ 2,0 мг/м) были выявлены только у одного из 77 пациентов: не имевшего НУО, с ИМТ=34,0 кг/м<sup>2</sup>, ОТ/ОБ=1,10 и содержанием ферритина и железа сыворотки в пределах нормальных значений. Тем не менее средние значения LIC у пациентов с НТГ и СД2 были выше, чем у лиц без НУО.

Структура состояния обмена железа в общей выборке и отдельных группах исследования представлена ниже в таблице 5.

Группы исследования были сопоставимы по структуре феррокинетики (Хи-квадрат Пирсона=5,151, p=0,272). Случаев дисметаболической перегрузки железом,

**Таблица 1.** Структура ожирения в общей выборке и отдельных группах

Группы	Общая выборка (n=108)	Группа 1 нет НУО (n=52)	Группа 2 НТГ (n=27)	Группа 3 СД2 (n=29)
Избыточная масса тела, n (%)	25 (23,1)	16 (30,8)	4 (14,9)	5 (17,3)
Ожирение 1-й степени, n (%)	32 (29,6)	12 (23,0)	10 (37,0)	10 (34,5)
Ожирение 2-й степени, n (%)	37 (34,3)	20 (38,5)	10 (37,0)	7 (24,1)
Ожирение 3-й степени, n (%)	14 (13,0)	4 (7,7)	3 (11,1)	7 (24,1)

Таблица 2. Клиническая и лабораторная характеристика групп исследования

Параметры	Группа 1 (без НУО) (n=52)	Группа 2 (НТГ) (n=27)	Группа 3 (СД2) (n=29)	p между группами 1 и 2*	p между группами 1 и 3#	p между группами 2 и 3"
Возраст, лет	31,00 [22,0–40,00]	40,00 [35,50–47,50]*	48,00 [41,50–53,00]#	0,007	<0,0001	0,055
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	33,71 [29,00–37,00]	34,00 [30,65–38,05]	38,00 [30,50–44,34]	0,268	0,151	0,450
ОТ/ОБ	0,85 [0,78–0,95]	0,89 [0,83–0,95]	0,93 [0,89–0,99]	0,376	0,094	0,223
HbA <sub>1c</sub> , %	5,40 [5,20–5,60]	5,60 [5,25–6,10]	6,60 [6,25–7,35]##	0,084	<0,0001	0,001
Инсулин крови натощак, мкМЕ/мл	13,60 [8,90–20,20]	14,85 [12,00–17,33]	15,20 [10,70–25,75]	0,467	0,528	0,843
Индекс НОМА	2,92 [2,03–4,32]	3,29 [2,89–3,89]	4,90 [2,94–8,25]#	0,398	0,049	0,203
Креатинин, мкмоль/л	75,00 [68,28–82,85]	65,00 [63,20–71,00]*	79,40 [70,45–98,65]"	0,005	0,170	0,014
СКФ, мл/мин, СКД-EPI	105,00 [90,25–116,75]	101,00 [94,00–106,87]	81,00 [75,40–90,50]##	0,358	0,003	0,006
Мочевина, ммоль/л	4,40 [3,80–4,70]	4,40 [3,45–5,05]	4,80 [3,90–6,05]	0,701	0,071	0,305
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,34 [0,29–0,41]	0,37 [0,29–0,48]	0,43 [0,36–0,53]#	0,402	0,042	0,247
Аланинамино- трансфераза, Ед/л	25,00 [16,00–34,00]	28,00 [19,50–43,50]	25,00 [16,00–37,50]	0,119	0,745	0,589
Аспартатамино- трансфераза, Ед/л	20,00 [16,00–26,75]	22,00 [16,50–33,00]	21,00 [18,00–27,00]	0,395	0,596	0,850
<b>Липидный обмен</b>						
Общий холестерин, ммоль/л	4,85 [4,20–5,45]	5,40 [5,05–5,78]*	5,90 [4,68–6,73]#	0,030	0,046	0,283
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,98 [2,21–3,28]	2,93 [2,10–3,28]	3,17 [2,04–4,81]	0,902	0,322	0,342
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,40 [1,09–1,75]	1,53 [1,34–1,80]	1,25 [1,01–1,36]"	0,281	0,139	0,009
Триглицериды, ммоль/л	1,20 [0,80–1,78]	1,90 [1,50–2,65]*	1,65 [1,23–3,13]	0,003	0,057	0,668
<b>Обмен железа</b>						
Гемоглобин, г/л	142,00 [133,00–156,00]	140,00 [136,00–146,00]	143,00 [138,50–156,50]	0,810	0,521	0,450
Гематокрит, %	41,80 [39,00–45,30]	41,60 [39,40–43,50]	41,70 [40,60–44,95]	0,585	0,634	0,374
Железо сыворотки, мкмоль/л	15,00 [11,00–23,00]	18,00 [14,00–26,00]	19,00 [15,00–21,00]	0,338	0,329	0,770
Ферритин, нг/мл	59,80 [24,10–108,85]	124,00 [58,30–170,55]*	298,10 [145,80–336,95]##	0,035	0,002	0,029
Трансферрин, мг/дл	304,00 [281,50–334,75]	299,00 [274,00–371,50]	251,00 [238,00–293,50]##	0,759	0,005	0,029
Насыщение трансферрина железом, %	20,07 [13,72–30,52]	25,05 [15,84–34,55]	29,04 [24,24–33,11]	0,399	0,092	0,449

Примечание: p — уровень статистической значимости, принят  $p < 0,017$ ; НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа; \* — статистически значимые различия между группами 1 и 2; # — статистически значимые различия между группами 1 и 3; " — статистически значимые различия между группами 2 и 3.

Таблица 3. Маркеры воспаления в исследуемых группах

Параметры	Группа 1 (без НУО) (n=52)	Группа 2 (НТГ) (n=27)	Группа 3 (СД2) (n=29)	p между группами 1 и 2*	p между группами 1 и 3#	p между группами 2 и 3"
Лейкоциты, $\times 10^9/n$	6,79 [5,29–8,34]	7,10 [5,79–8,60]	6,08 [5,64–7,47]	0,403	0,756	0,332
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	1,83 [1,38–2,31]	1,63 [1,33–2,34]	1,35 [1,17–2,15]	0,872	0,182	0,270
Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс	129,05 [102,90–168,66]	111,30 [99,12–168,42]	120,69 [104,00–134,45]	0,506	0,438	0,929
СОЭ, мм/час	8,0 [5,00–13,25]	14,00 [10,00–18,00]*	15,00 [10,50–20,50]#	0,019	0,013	0,568
Тромбоциты, $\times 10^9/n$	265,00 [240,00–323,00]	289,00 [240,00–318,00]	256,00 [243,00–303,50]	0,859	0,612	0,374

Примечание: p — уровень статистической значимости, принят  $p < 0,017$ ; НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа; \* — статистически значимые различия между группами 1 и 2; # — статистически значимые различия между группами 1 и 3; " — статистически значимые различия между группами 2 и 3.

Таблица 4. Содержание железа в печени по данным МР-релаксометрии в исследуемых группах

Параметры	Группа 1 (без НУО) (n=38)	Группа 2 (НТГ) (n=24)	Группа 3 (СД2) (n=15)	p между группами 1 и 2*	p между группами 1 и 3#	p между группами 2 и 3"
LIC, правая доля, мг/г	1,61 [1,55–1,70]	1,70 [1,63–1,77]*	1,85 [1,49–1,98]#	0,019	0,278	0,015
LIC, левая доля, мг/г	1,61 [1,49–1,72]	1,70 [1,55–1,80]*	1,88 [1,49–1,96]#	0,049	0,156	0,015

Примечание: p — уровень статистической значимости, принят  $p < 0,017$ ; НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа; \* — статистически значимые различия между группами 1 и 2; # — статистически значимые различия между группами 1 и 3; " — статистически значимые различия между группами 2 и 3.

Таблица 5. Структура феррокинетики в исследуемых группах

Обмен железа	Общая выборка (n=108)	Группа 1 (без НУО) (n=52)	Группа 2 (НТГ) (n=27)	Группа 3 (СД2) (n=29)
Нет нарушений обмена железа	88 (81,5%)	40 (76,9%)	19 (70,4%)	29 (100,0%)
ЛДЖ	17 (15,7%)	11 (21,2%)	6 (22,2%)	0 (0%)
ЖДА	3 (2,8%)	1 (1,9%)	2 (7,4%)	0 (0%)

полностью соответствующих критериям Европейского общества по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), а именно: повышение содержания ферритина более 300 мкг/л у мужчин и женщин в менопаузе и более 200 мкг/л у женщин детородного возраста, повышение содержания сывороточного железа, снижение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и повышение НТЖ более 45%, — в набранной нами выборке пациентов выявлено не было. При этом отдельные критерии дисметаболической перегрузки (превышение пороговых значений изолированно ферритина, железа сыворотки и/или НТЖ) — встречались в каждой из групп (рисунки 1, 2 и 3).

Как видно из представленных на рисунке 1 данных, наибольшее количество пациентов с содержанием ферритина, превышающим нормальные значения, отмечалось в группе пациентов с СД2 (13 из 29 человек), аналогичных тенденций в отношении содержания железа сыворотки и НТЖ выявлено не было.

Мы дополнительно разделили всех включенных в исследование пациентов в зависимости от среднего содержания ферритина в выборке: 1) группа 1 — пациенты с условно высоким содержанием ферритина (выше 75 перцентиля —  $\geq 160,85$  нг/мл;  $n=20$ ) и 2) группа 2 — пациенты с условно нормальным содержанием ферритина (ниже 75 перцентиля —  $< 160,85$  нг/мл;  $n=58$ ). Во вновь

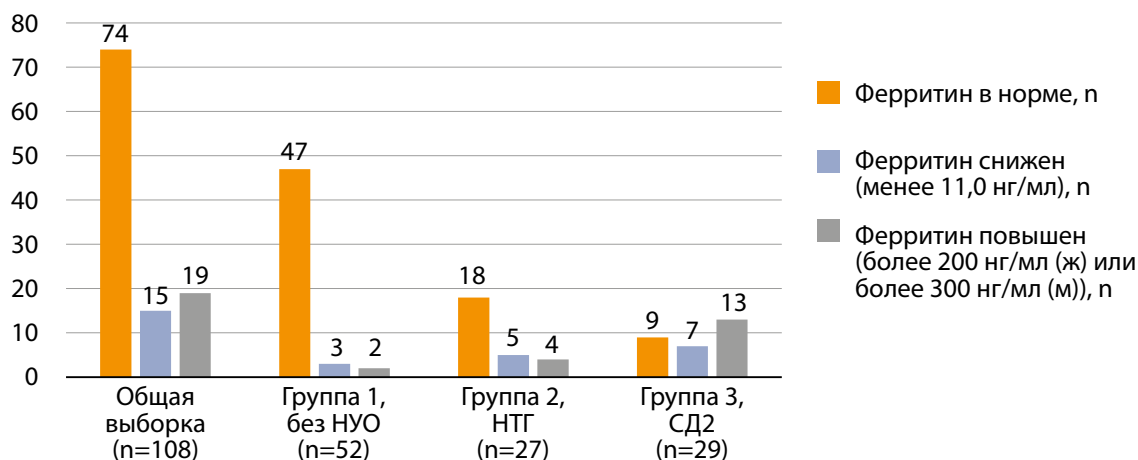


Рисунок 1. Содержание ферритина в исследуемых группах.

Примечание: НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Figure 1. Ferritin concentration in the study groups.

Note: CMD — carbohydrate metabolism disorders; IGT — impaired glucose tolerance; T2DM — type 2 diabetes mellitus.

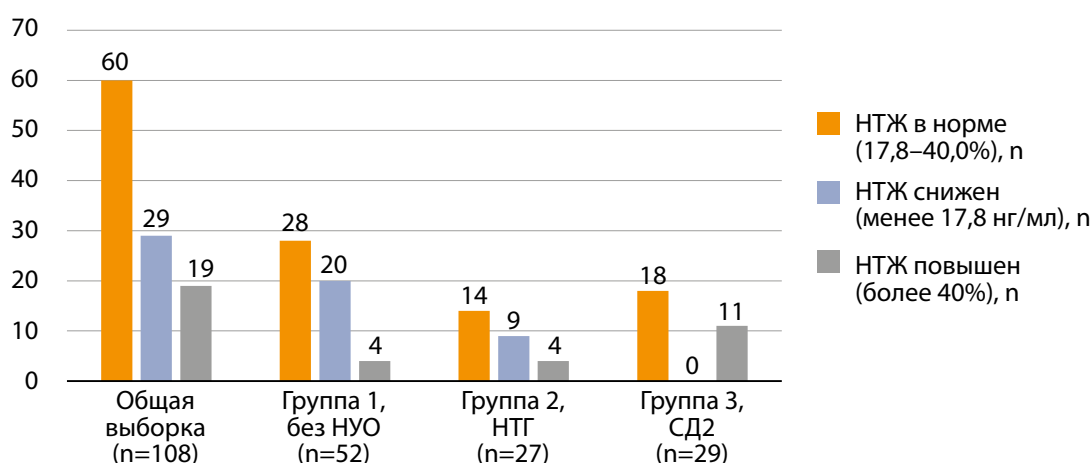


Рисунок 2. Уровни НТЖ в исследуемых группах.

Примечание: НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Figure 2. TSAT (transferrin saturation with iron) levels in the study groups.

Note: CMD — carbohydrate metabolism disorders; IGT — impaired glucose tolerance; T2DM — type 2 diabetes mellitus.

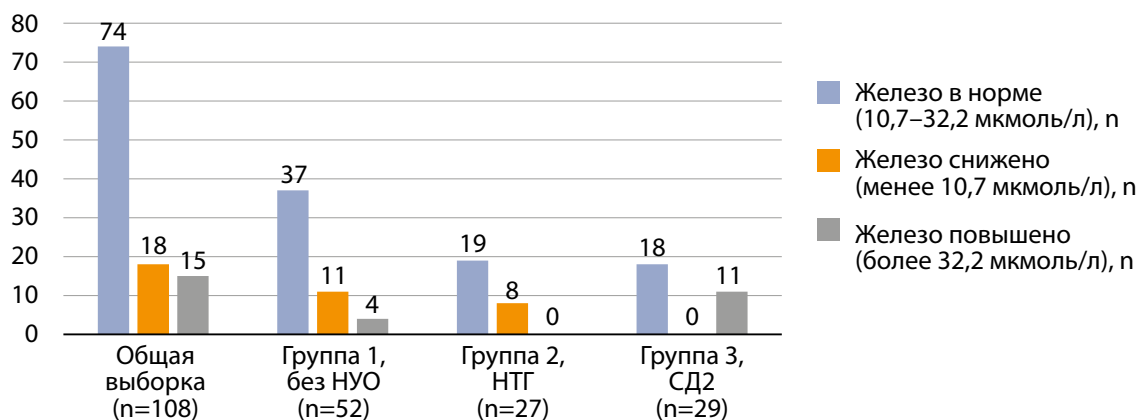


Рисунок 3. Содержание железа сыворотки в исследуемых группах.

Примечание: НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Figure 3. Iron concentrations in the study groups.

Note: CMD — carbohydrate metabolism disorders; IGT — impaired glucose tolerance; T2DM — type 2 diabetes mellitus.

сформированных группах проводилась сравнительная оценка параметров метаболического контроля, углеводного и липидного обменов. Результаты анализа представлены в таблице 6.

Пациенты с относительно высоким содержанием ферритина имели значимо более высокий индекс ОТ/ОБ и более высокий индекс НОМА, чем пациенты с содержанием ферритина в пределах 75 перцентиля. Интересно, что уровень достоверности различий в концентрации инсулина между группами 1 и 2 достигнут не был.

Пациенты с высоким содержанием ферритина отличались более высоким уровнем  $HbA_{1c}$  в сравнении с пациентами, имевшими содержание ферритина в пределах 75 перцентиля. В группе пациентов с высоким ферритином был также значимо выше уровень мочевого кислоты,

при этом значения урикемии с 25 перцентиля превышали нормальные. Уровень трансаминаз в группе 1 был также значимо выше, чем в группе 2.

В группе 1 были значимо ниже содержание ЛПВП-холестерина и значимо выше уровень триглицеридов, чем в группе 2.

Интересно, что такие параметры воспаления, как нейтрофильно-лимфоцитарный индекс и тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс были выше у пациентов с более низким содержанием ферритина (группа 2).

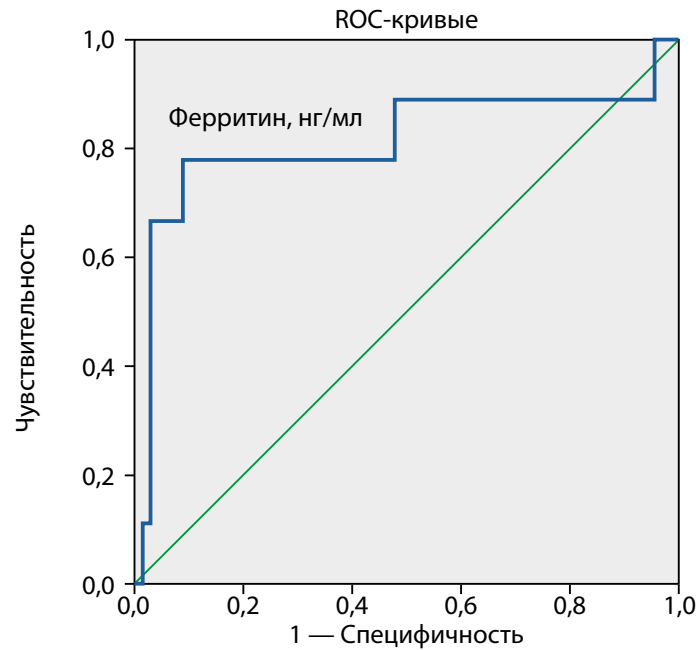
Для установления информативности отдельных параметров обмена железа в диагностике нарушений углеводного обмена мы провели ROC-анализ.

В диагностике СД2 высокую информативность имел ферритин: чувствительность 77,8%, специфичность 91%

**Таблица 6.** Показатели метаболического контроля, углеводного и липидного обменов у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от уровня ферритина

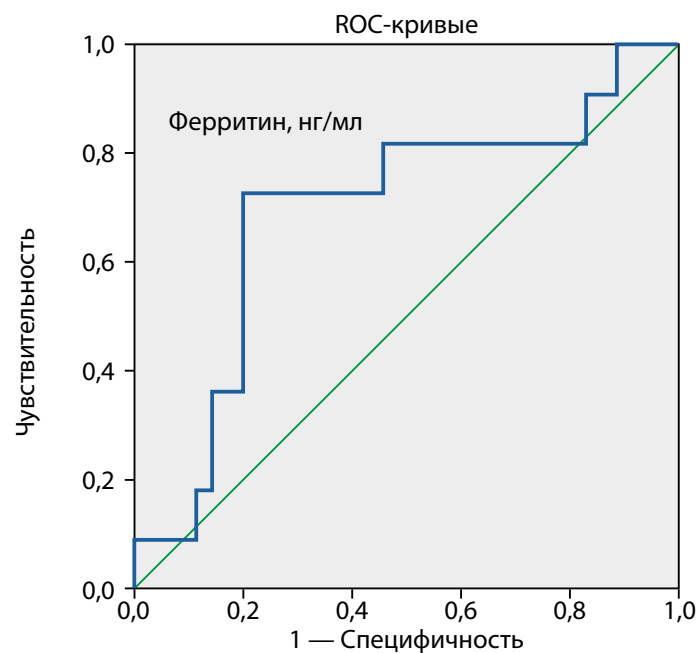
Параметры	Группа 1 Ферритин >75 перцентиля (n=35)	Группа 2 Ферритин <75 перцентиля (n=73)	p
Возраст, лет	28,00 [23,00–49,00]	38,00 [22,00–43,50]	0,769
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	35,60 [30,00–40,00]	34,00 [30,00–37,07]	0,365
ОТ/ОБ	0,93 [0,90–0,97]	0,85 [0,80–0,95]	0,005
<b>Параметры метаболического контроля</b>			
$HbA_{1c}$ , %	5,8 [5,3–6,6]	5,4 [5,2–5,7]*	0,016
Инсулин крови натощак, мкМЕ/мл	19,50 [10,50–28,10]	13,80 [9,30–16,90]	0,079
Индекс НОМА	4,32 [2,30–7,28]	3,00 [2,17–3,84]*	0,024
Креатинин, мкмоль/л	75,60 [70,40–96,00]	70,10 [65,55–80,15]	0,032
СКФ	105,20 [84,70–121,00]	100,00 [90,00–109,00]	0,714
Мочевина, ммоль/л	4,60 [3,90–5,70]	4,30 [3,65–4,80]	0,190
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,47 [0,40–0,53]	0,34 [0,28–0,38]*	0,0001
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	33,00 [24,00–50,00]	24,00 [16,00–32,00]*	0,004
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	23,00 [19,00–38,00]	20,00 [16,00–26,50]*	0,024
<b>Липидный обмен</b>			
Общий холестерин, ммоль/л	5,50 [4,90–5,85]	4,90 [4,25–5,65]	0,104
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,98 [1,94–3,63]	2,83 [2,21–3,30]	0,537
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,24 [1,02–1,38]	1,44 [1,14–1,80]*	0,031
Триглицериды, ммоль/л	1,60 [1,35–2,45]	1,40 [0,85–2,00]*	0,024
<b>Параметры воспаления</b>			
Лейкоциты, $\times 10^9/n$	7,39 [6,08–8,26]	6,37 [5,47–8,29]	0,199
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	1,36 [1,17–1,93]	1,89 [1,43–2,38]*	0,003
Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс	105,07 [93,94–125,38]	132,14 [108,45–174,04]*	0,010
СОЭ, мм/час	8,0 [5,50–15,00]	10,00 [7,00–16,00]	0,273
Тромбоциты, $\times 10^9/n$	262,00 [241,00–322,00]	268,00 [244,50–318,00]	0,600

**Примечание:** p — уровень статистической значимости, принят  $p < 0,05$ .



**Рисунок 4.** Информативность исследования ферритина в диагностике сахарного диабета 2 типа у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

**Figure 4.** Ferritin information content in diabetes mellitus type 2 diagnostics in obese and overweight patients.



**Рисунок 5.** Информативность исследования ферритина в диагностике НТГ у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

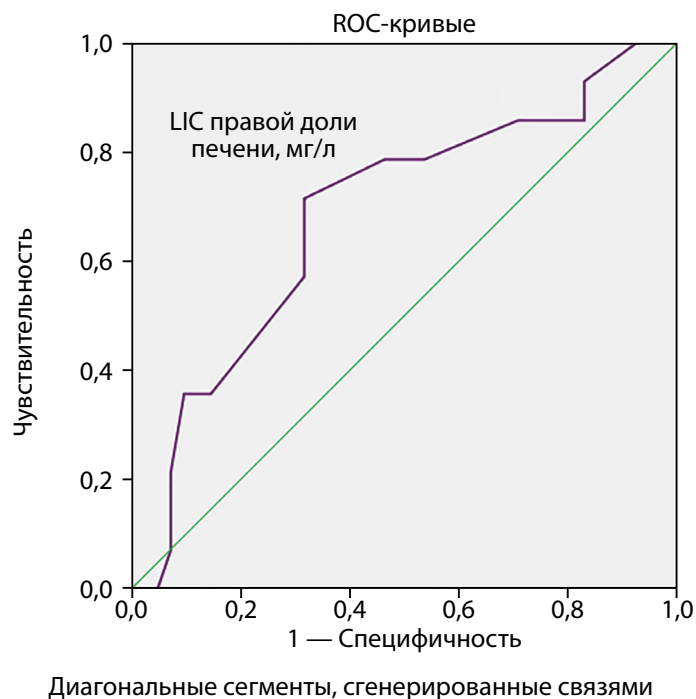
**Figure 5.** Ferritin information content in impaired glucose tolerance diagnostics in obese and overweight patients.

при диагностическом пороге 208,1 нг/мл (площадь под кривой = 0,813;  $p=0,002$ ) (рис. 4). При этом железо сыворотки, НТЖ, а также содержание железа в печени (LIC) в диагностике СД2 были не информативны.

В диагностике НТГ у лиц с избыточной массой тела и ожирением ферритин также обладал высокой чувствительностью — 75%, и специфичностью — 84,4%, но при более низком диагностическом пороге — 126,65 нг/мл (площадь под кривой = 0,738;  $p=0,016$ ) (рис. 5). Другие биохимические маркеры обмена железа — содержание железа сыворотки и НТЖ в диагностике НТГ были не информативны.

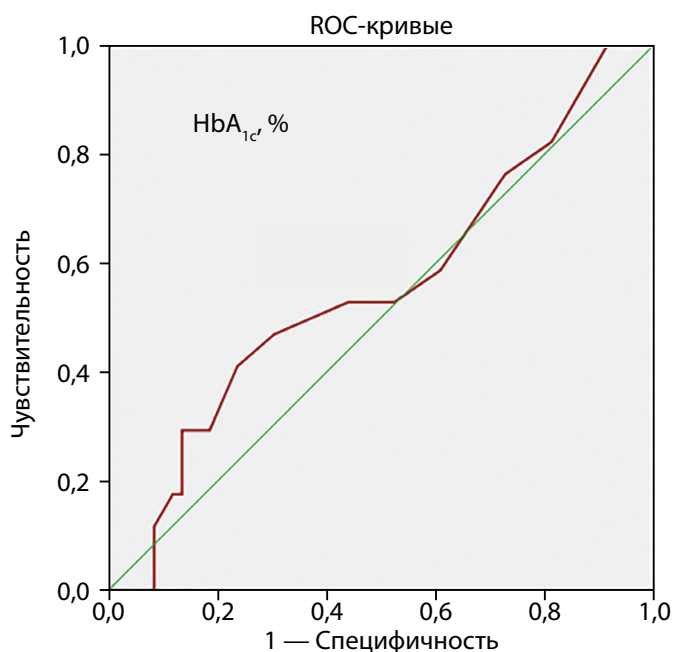
Стоит отметить, что в установлении НТГ, согласно ROC-анализу, информативным также оказался параметр LIC правой доли печени: чувствительность 71,4%, специфичность 68,3% при пороге = 1,655 мг/л (площадь под кривой = 0,684;  $p=0,042$ ) (рис. 6).

Интересно отметить, что в созданной нами выборке пациентов с избыточной массой тела и ожирением традиционно используемый в диагностике НУО,  $HbA_{1c}$  был высоко информативен только в отношении СД2 — чувствительность 88,9%, специфичность 92,5% при пороге = 6,05% (площадь под кривой = 0,977;  $p<0,0001$ ), но не в отношении НТГ (площадь под кривой = 0,556;  $p=0,485$ ) (рис. 7).

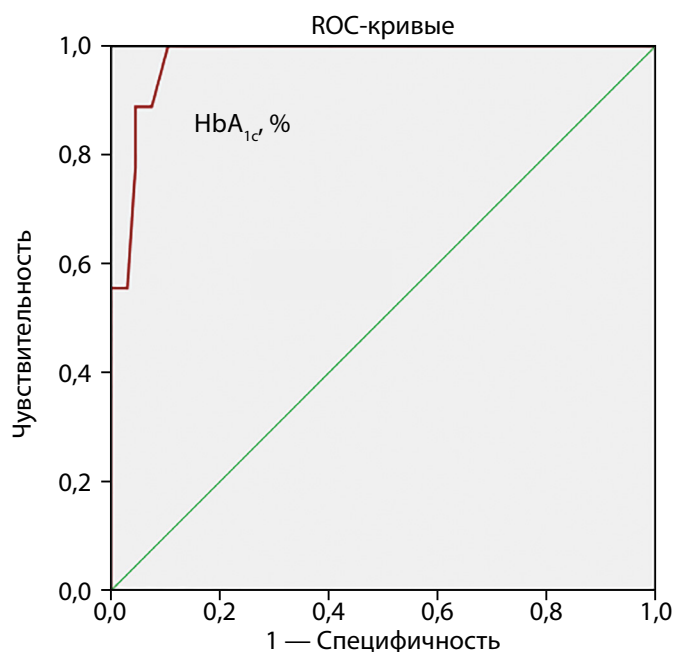


**Рисунок 6.** Информативность исследования концентрации железа в печени в диагностике НТГ у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

**Figure 6.** Serum iron information content in impaired glucose tolerance diagnostics in obese and overweight patients.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями



Диагональные сегменты, сгенерированные связями

**Рисунок 7.** Информативность исследования гликированного гемоглобина в диагностике НТГ и сахарного диабета 2 типа у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

**Примечание:** слева — информативность гликированного гемоглобина в диагностике НТГ, справа — информативность гликированного гемоглобина в диагностике СД2.

**Figure 7.** Glycated hemoglobin information content in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus type 2 diagnostics in obese and overweight patients.

**Note:** on the left — glycated hemoglobin information content in impaired glucose tolerance diagnostics, on the right — glycated hemoglobin information content in diabetes mellitus type 2 diagnostics.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

Для установления объема выборки были использованы несколько стратегий.

Согласно табличному методу К.А. Отдельновой [9], необходимый объем выборки для проведения исследования средней точности с учетом уровня значимости  $p=0,05$ , составил 100 человек. Для повышения точности исследования продолжается набор пациентов в группы исследования.

Согласно также табличной методике В.И. Паниотто [10], необходимый объем выборки с учетом уровня значимости  $p=0,05$  и объема генеральной совокупности  $>100$  тысяч человек, составил от 400 человек. Размер генеральной совокупности выбран с учетом частоты встречаемости предиабета в Российской Федерации — 19,3% [11], а также численности населения Томской области.

С целью установления объема выборки мы также использовали калькулятор расчета выборки, при выборе доверительной вероятности равной 95%, а доверительного интервала равному 5%, необходимый размер репрезентативной выборки составил от 383 человек.

Дополнительно в ходе исследования была использована последовательная стратегия расчета объема выборки с учетом коэффициента вариации (среднеквадратичное отклонение от среднеарифметического в процентах), которая показала, что необходимый объем выборки составляет от 71 человека.

Таким образом, выборка исследования представляется репрезентативной, однако для повышения точности результатов ведется работа над ее расширением.

### Сопоставление с другими публикациями

Роль избыточного содержания железа в развитии сахарного диабета была впервые изучена и доказана на когорте больных наследственным гемохроматозом, ассоциированным не только с патологией углеводного обмена, но и с формированием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и кардиомиопатии. Позднее высокая частота выявления сахарного диабета была отмечена у лиц с бета-талассемией и посттрансфузионной перегрузкой железом, а также у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга в послеоперационном периоде. Основным механизмом в патогенезе нарушений углеводного обмена в данных когортах больных был признан дефицит инсулина в результате ферроптоза  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [12].

Более поздние исследования продемонстрировали повышение риска развития СД2 при перегрузке железом, не связанной с наследственным гемохроматозом — дисметаболической, а также наличие прямой ассоциации между данным риском и уровнем ферритина, в том числе в пределах его нормальных значений [12–15].

Показано, что патогенез гипергликемии у лиц с наследственным гемохроматозом и дисметаболической перегрузкой железом не одинаков. В первом случае имеет место нарушение физиологического механизма обратной связи между содержанием железа и продукцией основного регулятора феррокинетики, гепсидина, низкие значения которого сохраняются даже в условиях супра-физиологической гиперферремии. Нарушение

в системе обратной связи «гепсидин-железо» приводит к выраженной перегрузке железом и ферроптозу. Результатом ферроптоза  $\beta$ -клеток, как уже отмечено выше, становится инсулинопения, при этом резистентность к инсулину формируется позднее. У лиц с дисметаболическим синдромом перегрузки железом (ДСПЖ) механизм взаимной регуляции железа и гепсидина сохранен, перегрузка печени железом не такая тяжелая, как в случае наследственного гемохроматоза, и быстрый апоптоз  $\beta$ -клеток — маловероятен; дефициту инсулина предшествует инсулинорезистентность [6, 16].

Исследование сывороточного ферритина является одним из наиболее удобных с клинической точки зрения и достоверным способом оценки депонированного в организме железа. В то же время авторами многочисленных и преимущественно зарубежных работ данный параметр предлагается в качестве маркера риска развития НУО — преддиабета и СД2. Так, в поперечном исследовании 2011 г. [17] авторами был проведен анализ лабораторных данных 12 090 пациентов, который показал, что при сравнении лиц содержанием ферритина выше четвертого квартиля и лиц с содержанием ферритина ниже первого квартиля отношение шансов (ОШ) для СД2 составило 1,71 (95% доверительный интервал (ДИ), 1,38–2,12) у мужчин и 1,50 (1,05–2,13) у женщин. Еще в одном поперечном исследовании, опубликованном в 2014 году, были проанализированы результаты обследования 8235 пациентов, у 644 из которых был диагностирован СД2 [18]. Было показано, что у лиц с гиперферритинемией ОШ и 95% ДИ для сахарного диабета составили 1,48 (1,31–1,69) у мужчин и 1,43 (1,24–1,65) у женщин. В подгруппе пациентов с сахарным диабетом и повышенным содержанием ферритина ОШ (95% ДИ) для недостаточного контроля диабета ( $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ ) составило 1,58 (1,21–2,05) и 1,37 (1,07–1,77) у мужчин и женщин соответственно. Авторами работы было сделано заключение, что гиперферритинемия ассоциирована с высоким риском развития СД2 и плохо контролируемым течением данного заболевания [18]. В аналогичном исследовании, результаты которого были представлены в 2021 г., многомерный логистический регрессионный анализ показал, что при сравнении лиц содержанием ферритина выше четвертого квартиля и лиц с содержанием ферритина ниже первого квартиля отношение шансов для дислипидемии составило 2,47 (1,68–3,62) у женщин и 2,24 (1,41–3,55) у мужчин. Риск развития инсулинорезистентности и сахарного диабета увеличивался при гиперферремии только у женщин: ОШ для инсулинорезистентности (при индексе  $HOMA-IR > 3,58$ ) составило 1,79 (1,19–2,70) — при сравнении групп женщин с уровнем ферритина выше 75 перцентиля и с содержанием ферритина ниже 25 перцентиля. ОШ для СД2 в той же группе — пациентов женского пола и с высоким содержанием ферритина — составило 2,03 (1,15–3,57) [19]. Авторами работы было сделано заключение, что повышенный уровень ферритина является потенциальным биомаркером риска дислипидемии и метаболического синдрома у мужчин и женщин, а также инсулинорезистентности и СД2 у женщин.

Результаты нашего исследования согласуются с данными зарубежной литературы. В созданной нами выборке пациентов содержание ферритина нарастало

по мере прогрессирования НУО и было значимо выше у лиц с СД2, в сравнении как с лицами без патологии углеводного обмена, так и с пациентами с НТГ. У пациентов с НТГ уровень ферритина был также значимо выше, чем в группе без НУО. При этом все остальные маркеры феррокинетики в указанных группах не различались.

Сопоставимые результаты были получены коллективом авторов из Индии в 2021 г. [20]. В исследование были включены 120 пациентов, разделенные на группы контроля, предиабета и СД2. Такие параметры обмена железа, как уровень гемоглобина, количество эритроцитов, ретикулоцитов, MCV, содержание железа и НТЖ значимо не различались в зависимости от наличия и типа НУО. Концентрация ферритина была достоверно выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (149,5 [101,0–237,3] нг/мл) — в сравнении с группами контроля и НТГ (90,0 [62,3–138,0] и 68,7 [36,2–182,0] нг/мл соответственно). Однако, в отличие от полученных нами данных, в исследовании коллег уровень ферритина у лиц с предиабетом не отличался от такового в группе контроля без НУО [20].

Целью исследования Yao Qin и соавт., опубликованного в 2023 г., стала оценка влияния состояния обмена железа на функционирование  $\beta$ -клеток и чувствительность к инсулину у пациентов с впервые установленным СД2 [21]. В исследование были включены 162 пациента с впервые выявленным СД2 и 162 здоровых добровольца. Содержание ферритина в группе пациентов с сахарным диабетом было значимо выше, чем в группе здорового контроля: 230,8 [94,7–448,7] и 144,90 [85,25–281,78] нг/мл соответственно; при этом уровень гемоглобина и количество эритроцитов в данных группах значимо не различались. В этом же исследовании была выявлена отрицательная корреляционная связь между  $\beta$ -клеточной функцией (оценивались скорректированный инсулиновый ответ и инсулиногенный индекс) и содержанием сывороточного железа, ферритина, а также НТЖ, но только в когорте лиц женского пола [21].

Стоит отметить, что значения ферритина, полученные для лиц с впервые установленным сахарным диабетом 2 типа в нашем исследовании сопоставимы с таковыми в исследовании коллег из Китая [21] и выше, чем в исследовании Venkatesan P. и соавт. [20].

В литературе представлены лишь единичные работы, направленные на установление «отрезных» значений ферритина для диагностики СД и преддиабета. Коллегами из Белоруссии в 2013 г. с помощью ROC-анализа была проведена оценка диагностической значимости уровня сывороточного ферритина в установлении сахарного диабета [22]. Стоит отметить, что исследование проводилось в когорте пациентов с хроническими вирусными гепатитами и мутациями в гене гемохроматоза. Авторы показали, что при точке разделения 408,0 (уровень сывороточного ферритина, мкг/л=нг/мл) чувствительность метода составила 60%, специфичность 83%, площадь под кривой — 0,766 ( $p=0,04$ ) [22]. В 2016 г. тем же коллективом авторов было опубликовано исследование, в рамках которого проводилась оценка возможности использования сывороточного железа и сывороточного ферритина в диагностике сахарного диабета [23] у пациентов с хроническими гепатитами

вирусной и неуточненной этиологии, не страдающих наследственным гемохроматозом. Сывороточное железо как маркер СД2 типа не показало высокой информативности по данным ROC-анализа в данной когорте больных. Ферритин при точке разделения 234,0 мкг/л обладал высокой информативностью: чувствительность данного индикатора составила 66,7%, специфичность — 73,9 %, площадь под кривой — 0,735 ( $p=0,001$ ). Авторами было сделано заключение о возможности использовать ферритин сыворотки как дополнительный критерий для выявления НУО при наличии хронической патологии печени [23]. Очевидны значительные различия в установленной точке разделения — диагностическом пороге ферритина для когорты больных, страдающих первичной и вторичной (на фоне стеатогепатита) перегрузкой железом [22, 23]. В 2014 г. были опубликованы результаты метаанализа, показавшие, что значения ферритина сыворотки, ассоциированные с развитием метаболического синдрома, составляют  $\geq 147$  мкг/л для мужчин,  $\geq 212$  мкг/л для женщин в постменопаузе и  $\geq 89$  мкг/л для женщин детородного возраста [24]. Данные значения ниже предложенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для установления перегрузки железом [25], и ниже разработанных Европейским обществом по изучению заболеваний печени (EASL) референтов лабораторной диагностики перегрузки железом [26]. Стоит отметить, что полученные в ходе нашего исследования пороговые значения ферритина для диагностики СД2 (208,1 нг/мл) и предиабета (126,65 нг/мл) сопоставимы с пороговыми значениями, полученными в результате отдельных упомянутых выше работ [23, 24] и ниже значений, традиционно используемых в диагностике перегрузки железом согласно EASL.

Поскольку ферритин является не только маркером обмена железа, но и белком острой фазы, повышение его у пациентов с ожирением, дислипидемией и нарушениями углеводного обмена может отражать наличие хронического низкоинтенсивного воспаления. В связи с этим, большинство авторов работ, изучающих вопрос диагностики ДСПЖ, предлагают использовать дополнительные показатели перегрузки железом и опираться на комплекс критериев [6, 27]: два и более компонента метаболического синдрома (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, НТГ или НГН); повышение содержания ферритина сыворотки при нормальном или незначительно повышенном НТЖ; стеатоз печени; легкое или умеренное повышение содержания железа в печени по данным МРТ или гепатобиопсии [27]. В последнее время в клинической практике предпочтение отдается неинвазивной оценке концентрации железа в тканях и органах, и используется методика магнитно-резонансной T2\*-релаксометрии, основанная на регистрации снижения интенсивности сигнала от участка ткани, насыщенного ионами трехвалентного железа. По полученным показателям величины T2\* и обратной для нее R2\* вычисляется концентрация железа в печени по формуле  $LIC = 0,03 \times R2^* + 0,74$  [7,8]. В нашем исследовании признаки печеночной перегрузки железом ( $LIC \geq 2,0$  мг/м) были выявлены только у одного из включенных пациентов, не имевшего НУО, с ожирением первой степени

и содержанием ферритина и железа сыворотки в пределах нормальных значений. В то же время средние значения LIC у пациентов с НТГ и СД2 были выше, чем у лиц без НУО. Сравнить полученные нами результаты с данными отечественной и зарубежной литературы представляется достаточно проблематичным ввиду отсутствия аналогичных работ. Ранее оценка содержания железа в печени и сопоставление лабораторно-инструментальных параметров, отражающих перегрузку организма железом, выполнялись на когортах больных наследственным гемохроматозом [7, 8, 28]. В 2019 г. были опубликованы результаты исследования, направленного на сравнительную оценку содержания железа в печени у пациентов с гиперферритинемией (в исследовании включены пациенты с уровнем ферритина >200 мкг/л у женщин и >300 мкг/л у мужчин) в зависимости от наличия метаболического синдрома [28]. Средние значения LIC в группе пациентов с метаболическим синдромом  $37,66 \pm 24,79$  мкмоль/г (ДИ 95%; 33,44–41,88) и без метаболического синдрома  $43,39 \pm 36,43$  мкмоль/г (ДИ 95%, 37,32–49,46) значимо не различались ( $p=0,12$ ). Важно отметить, что в данное исследование также вошли пациенты с мутациями в гене гемохроматоза, встречавшимися в 22,2% случаев среди лиц, страдающих метаболическим синдромом и в 33,3% в группе без метаболического синдрома [28]. Несмотря на очевидно более высокие значения ферритина в когорте больных, установленные зарубежными коллегами [28] в сравнении с аналогичными показателями, полученными в ходе нашего исследования, уровни LIC в обеих работах в группе метаболического синдрома и группе сахарного диабета соответственно представляются сопоставимыми ( $37,66 \pm 24,79$  мкмоль/г и  $1,85$  [1,49–1,98] мг/г =  $33,30$  [26,82–34,20] мкмоль/г). Таким образом, LIC является потенциально перспективным маркером дисметаболической перегрузки железом у лиц с избыточной массой тела и нарушениями углеводного обмена, последующие исследования на расширенной когорте больных позволят определить диагностическую ценность данного параметра в установлении предиабета и СД2.

#### Клиническая значимость результатов

Несомненная значимость проведенного исследования заключается в доступности для определения в рутинной клинической практике ферритина в качестве потенциального маркера НУО и простоте интерпретации результатов. Клиническая значимость подтверждается растущим количеством зарубежных публикаций, посвященных оценке дисметаболической перегрузки железом и изолированной гиперферритинемии как риск-факторов развития сахарного диабета 2 типа.

#### Ограничения исследования

Основным ограничением данного исследования является объем общей выборки и отдельных групп НУО, в которые были стратифицированы пациенты. Дальнейшее включение пациентов продолжается, планируемый общий объем участников составляет 400 человек с равномерным распределением в группы.

Еще одним ограничением исследования можно считать отсутствие полноценных по количественному

составу подгрупп в зависимости от состояния обмена железа, а именно — групп с истинным дефицитом железа (анемией). Расширение выборки исследования может способствовать снятию и данного ограничения и даст возможность более комплексной оценки взаимного влияния феррокинетики и углеводного обмена, а также уточнения диагностической значимости ферритина как маркера НУО в зависимости от статуса обмена железа.

#### Направления дальнейших исследований

В продолжении работы на расширенном объеме выборки пациентов планируется изучение значимости различных нарушений обмена железа (латентного дефицита железа, анемии, дисметаболической перегрузки железом и/или изолированной гиперферритинемии) в формировании нарушений углеводного обмена.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают научную гипотезу о том, что нарушение феррокинетики по типу дисметаболической перегрузки железом влияет на риск индукции и прогрессирования НУО независимо от ИМТ. Ферритин является перспективным маркером, обладающим высокой информативностью в диагностике различных нарушений углеводного обмена. При этом уровень гиперферритинемии нарастает по мере прогрессирования 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, написание статьи; Зима А.П. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Будеева С.В. — анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Славкина Я.С. — сбор и анализ полученных данных, написание статьи; Петрухина Д.А. — сбор и анализ полученных данных, написание статьи; Родионова О.В. — анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Алибиев Д.Е. — сбор и анализ полученных данных, написание статьи; Тонких О.С. — 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

- Akter S, Nanri A, Kuwahara K, et al. Circulating ferritin concentrations and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals. *J Diabetes Investig.* 2017;8(4):462-470. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12617>
- Zhou F, Zhao Z, Tian L, et al. Association of Serum Ferritin Level with Risk of Incident Abnormal Glucose Metabolism in Southwestern China: a Prospective Cohort Study. *Biol Trace Elem Res.* 2016;169(1):27-33. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0393-5>
- Yeap BB, Divitini ML, Gunton JE, et al. Higher ferritin levels, but not serum iron or transferrin saturation, are associated with Type 2 diabetes mellitus in adult men and women free of genetic haemochromatosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(4):525-532. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12529>
- Naeem M, Schipf S, Bülow R, et al. Association between hepatic iron overload assessed by magnetic resonance imaging and glucose intolerance states in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(6):1470-1476. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.02.013>
- Park RJ, Moon JD. Low transferrin saturation is associated with impaired fasting glucose and insulin resistance in the South Korean adults: the 2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabet Med.* 2015;32(5):673-678. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12643>
- 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. [Musina NN, Slavkina YaS, Petrukhina DA, Prokhorenko TS, Zima AP, 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. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13013>
- Garbowski MW, Carpenter JP, Smith G, et al. Biopsy-based calibration of T2\* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):40. doi: <https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-40>
- Титова А.М., Труфанов Г.Е., Фокин В.А. T2\* Магнитно-резонансная релаксометрия в количественной неинвазивной оценке перегрузки железом печени и сердца. // *Трансляционная медицина.* — 2017. — Т.4. — №5. — С.37-45. [Titova AM, Trufanov GE, Fokin VA. T2\* Magnetic-resonance relaxometry in non-invasive quantitative iron overload assessment of liver and heart. *Translational Medicine.* 2017;4(5):37-45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-5-37-45>
- Отдельнова К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях // *Сб. трудов 2-го ММИ.* 1980. №150(6). С. 18-22. [Otdel'nova KA. Determination of the required number of observations in social and hygienic studies. *Sb. trudov 2-go MMI.* 1980;150(6):18-22. (In Russ.)]
- Паниотто В.И., Максименко В.С. *Количественные методы в социологических исследованиях.* — Киев: Наукова Думка. 1982: С.272. [Paniotto VI, Maksimenko VS. *Quantitative methods in sociological research.* Kiev: Naukova Dumka; 1982:272. (In Russ.)]
- Шестакова М.В., Драпкина О.М., Бакулин И.Г., Галстян Г.Р. и др. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2021. [Shestakova MV, Drapkina OM, Bakulin IG, Galstyan GR et al. Diagnostika, lechenie i dispansernoe nablyudenie patsientov s prediabetom v usloviyakh pervichnoj medikosani tarnoj pomoshchi. Metodicheskie rekomendatsii. M.: FGBU «NMITs TPM» Minzdrava Rossii; 2021. (In Russ.)]
- Harrison AV, Lorenzo FR, McClain DA. Iron and the Pathophysiology of Diabetes. *Annu Rev Physiol.* 2023;85:339-362. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022522-102832>
- 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>
- 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>
- Liu J, Li Q, Yang Y, Ma L. Iron metabolism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review. *J Diabetes Investig.* 2020;11(4):946-955. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13216>
- 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)
- Kim CH, Kim HK, Bae SJ, Park JY, Lee KU. Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. *Metabolism.* 2011;60(3):414-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.03.007>
- Zhan Y, Tang Z, Yu J. Serum ferritin, diabetes, diabetes control, and insulin resistance. *Acta Diabetol.* 2014;51(6):991-998. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0656-1>
- Al Akl NS, Khalifa O, Errafii K, Arredouani A. Association of dyslipidemia, diabetes and metabolic syndrome with serum ferritin levels: a middle eastern population-based cross-sectional study. *Sci Rep.* 2021;11(1):24080. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03534-y>
- Venkatesan P, Varghese J, Arthi TS, et al. Evidence of dysregulated iron homeostasis in newly diagnosed diabetics, but not in pre-diabetics. *J Diabetes Complications.* 2021;35(9):107977. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107977>
- Qin Y, Huang Y, Li Y, et al. Association between systemic iron status and  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1143919. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1143919>
- Пальцев И.В., Калинин А.Л., Мицур В.М. Нарушения углеводного обмена у больных хроническими вирусными гепатитами с мутациями в гене гемохроматоза // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* — 2013. — № 1 — С.31-33. [Paltsev IV, Kalinin AL, Mitsura VM. Impairments of carbohydrate metabolism in patients with chronic viral hepatitis with mutations in hemochromatosis gene. *Journal of Grodno State Medical University.* 2013;1:31-33. (In Russ.)]
- 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.)]
- Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Solà-Alberich R, Manuel-y-Keenoy B, Arijia V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health.* 2014;14:483. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-483>
- World Health Organization: Assessing the Iron Status of Populations. In Geneva: WHO; 2007. Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75368/1/9789241596107\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75368/1/9789241596107_eng.pdf)
- 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.)]
- Castiella A, Urreta I, Zapata E, et al. Liver iron concentration in dysmetabolic hyperferritinemia: Results from a prospective cohort of 276 patients. *Ann Hepatol.* 2020;19(1):31-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jahep.2019.07.014>

**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 Moscovski Trakt, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7148-6739>; eLibrary SPIN: 3468-8160; e-mail: [nadiezhd-musina@mail.ru](mailto:nadiezhd-musina@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](mailto:zima2302@gmail.com)

**Будеева Светлана Васильевна** [Svetlana V. Budeeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2460-467X>;

eLibrary SPIN: 3545-8576; e-mail: [budeeva.svetlana@yandex.ru](mailto:budeeva.svetlana@yandex.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](mailto:yanochka_31104@mail.ru)

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

eLibrary SPIN: 2971-6010; e-mail: [petrukhina\\_dasha98@mail.ru](mailto:petrukhina_dasha98@mail.ru)

**Родионова Оксана Валерьевна**, к.м.н. [Oksana V. Rodionova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6994-3950>;

e-mail: [rodionova.ov@ssmu.ru](mailto:rodionova.ov@ssmu.ru)

**Алибиев Думан Ерланович** [Duman E. Alibiev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8775-802X>;

e-mail: [aisetyupego777@gmail.com](mailto:aisetyupego777@gmail.com)

**Тонких Ольга Сергеевна**, к.м.н. [Olga S. Tonkih, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0589-0260>;

eLibrary SPIN: 1193-1170; e-mail: [ostonkih@mail.ru](mailto:ostonkih@mail.ru)

**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](mailto:tanja.v.saprina@mail.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Мусина Н.Н., Зима А.П., Будеева С.В., Славкина Я.С., Петрухина Д.А., Родионова О.В., Алибиев Д.Е., Тонких О.С., Саприна Т.В. К вопросу о роли гиперферритинемии и дисметаболической перегрузки железом в формировании нарушений углеводного обмена у лиц с избыточной массой тела и ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 335-349. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13129>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Musina NN, Zima AP, Budeeva SV, Slavkina YaS, Petrukhina DA, Rodionova OV, Alibiev DE, Tonkih OS, Saprina TV. Hyperferitinemia and dysmetabolic iron overload in the formation of carbohydrate metabolism disorders in overweight and obese patients. *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):335-349. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13129>