ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ БИОМАРКЕРАМИ СОСТОЯНИЯ ЖЕЛЕЗА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ И ЭНДОКРИННЫМИ ПАРАМЕТРАМИ, ВКЛЮЧАЮЩИМИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН, И ВИТАМИН D_3 У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

М.М. Фадиль*, Н.К. Зайдан

Department of Pathological Analysis, College of Applied Sciences, University of Fallujah,
Building 21, Alley 41, District 211, Al-Ta'mim neighborhood, Al Anbar Governorate, Fallujah, 31002 Iraq;
*e-mail: apsci.h2517@uofallujah.edu.iq

Метаболизм железа рассматривается как потенциальный регулятор метаболических и эндокринных путей, особенно при женских заболеваниях. Однако его роль в качестве биологического медиатора, связывающего инсулинорезистентность, функцию щитовидной железы и уровень витамина D, остаётся недостаточно изученной. Целью данного исследования было проанализировать роль статуса железа как биологического медиатора в патогенезе метаболических и гормональных нарушений, с акцентом на инсулинорезистентность, тиреотропный гормон (ТТГ) и витамин D_3. В поперечном исследовании приняли участие 88 молодых небеременных женщин в возрасте 18–30 лет, имевших нелеченный дефицит железа. Натощак оценивали параметры статуса железа (ферритин, сывороточное железо, общую железосвязывающую способность и насыщение трансферрина), метаболические маркеры (инсулин, глюкоза, HOMA-IR, QUICKI), уровни ТТГ и витамина D_3. Статистический анализ включал множественную линейную регрессию, бинарную логистическую регрессию и частичную корреляцию с учётом возраста с использованием SPSS версии 28. Модель множественной линейной регрессии продемонстрировала хорошее соответствие (R^2 = 0,864, p < 0,001), при этом ферритин был идентифицирован как важный независимый индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) (β = -0,224, p < 0,001). Кроме того, ферритин показал сильную положительную корреляцию с QUICKI (r = +0,76), что указывает на улучшение чувствительности к инсулину. Анализ частичной корреляции подтвердил сильную независимую связь между ферритином и HOMA-IR (r = -0,803, p < 0,001), а также витамином D_3 (r = 0,781, p < 0,001). Значимой связи между профилем железа и ТТГ не обнаружено (p > 0,05). Логистическая регрессия обеспечила идеальную классификацию, но была нестабильной из-за полного разделения. Уровень железа, особенно ферритина, играет центральную роль в нарушении метаболизма и может выступать в качестве биологического медиатора инсулинорезистентности и метаболизма витамина D. Эти результаты подчёркивают важность гомеостаза железа для здоровья женщин и указывают на потенциальные пути для целенаправленного вмешательства.

Ключевые слова: ферритин; HOMA-IR; инсулинорезистентность; уровень железа; витамин D_3

DOI: 10.18097/PBMCE0054

ВВЕДЕНИЕ

Железо является важным микроэлементом для транспорта кислорода, клеточного дыхания, синтеза ДНК и энергетического обмена; при избыточном накоплении оно может быть токсичным, вызывая окислительный стресс и ферроптоз [1]. Железодефицитная анемия (IDA) остаётся наиболее распространённым нарушением питания в мире, поражая почти 50% женщин репродуктивного возраста [2]. Полный профиль железа включает сывороточный ферритин, железо, общую железосвязывающую способность (TIBC) и насыщение трансферрина [3]. При железодефицитной анемии (IDA) происходит снижение ферритина и сывороточного железа, увеличение TIBC, и снижение насыщения трансферрина железом ниже 20% [4]; сочетание Hb ниже 12 г/дл и ферритина ниже 30 нг/мл указывает на IDA [5].

Взаимодействие между железом и чувствительностью к инсулину сложное. Переизбыток железа вызывает резистентность к инсулину и сахарный диабет 2 типа, обусловленные развитием окислительного стресса [6, 7]. Согласно новым данным, дефицит железа (ID) может улучшить чувствительность к инсулину через сигнальный путь индуцируемого гипоксией фактора (HIF), который усиливает поглощение глюкозы и гликолиз [8].

Принятые сокращения: ELISA – иммуноферментный анализ (enzyme-linked immunosorbent assay); ECLIA – электрохемилюминесцентный иммуноанализ (electrochemiluminescence immunoassay); Hb – гемоглобин; HOMA-IR – гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности (homeostatic model assessment for insulin resistance); ID – дефицит железа; IDA – железодефицитная анемия; QUICKI – количественный индекс проверки чувствительности к инсулину (quantitative insulin sensitivity check index) TIBC – общая железосвязывающая способность (total iron-binding capacity); TSH – тиреотропный гормон; UIBC – ненасыщенная железосвязывающая способность (unsaturated iron-binding capacity).

© 2026 Фадиль, Зайдан. Лицензиат ИБМХ, Москва. Статья открытого доступа, распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY-SA 4.0) (http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

Железо является критически важным кофактором для тиреопероксидазы, и его дефицит связан с нарушением метаболизма гормонов щитовидной железы и изменением уровня ТТГ [9, 10]. Однако эта взаимосвязь остаётся недостаточно изученной у молодых, в остальном здоровых женщин с изолированным ID [11].

Дефицит витамина D также распространен среди женщин репродуктивного возраста и может влиять на метаболизм железа через гепсидин; наблюдательные исследования связывают низкий уровень витамина D с более низким уровнем ферритина и Hb [12], но рандомизированные исследования не подтвердили причинно-следственную связь [13].

Несмотря на определённые достижения, пробелы в исследованиях метаболизма железа сохраняются: большинство исследований сосредоточено на перегрузке железом или тяжёлой анемии, менее изученным остаётся влияние лёгкого и умеренного дефицита железа на инсулинорезистентность, ТТГ и витамин D_3 у здоровых молодых женщин [14]. Более того, ни в одной когорте одновременно не оценивали полный профиль железа, индексы инсулинорезистентности (HOMA-IR, QUICKI), ТТГ и витамин D_3 натощак у небеременных женщин с нелеченным ID.

Таким образом, для проверки гипотезы о том, что ID парадоксальным образом улучшает чувствительность к инсулину посредством адаптивных механизмов гипоксии, мы изучили корреляции между маркерами профиля железа (ферритин, железо, общую железосвязывающую способность связывающих железо клеток, насыщенность трансферрина) и каждым из индексов инсулинорезистентности, ТТГ и витамина D_3, исследованными натощак у 88 молодых небеременных женщин (18–30 лет), с нелеченными ID (или IDA).

В данном исследовании была выдвинута гипотеза о том, что нарушение регуляции статуса железа у молодых женщин связано с интегрированным метаболическим и эндокринным дисбалансом, характеризующимся изменением инсулинорезистентности, маркеров функции щитовидной железы и уровня витамина D_3. Мы предположили, что ID может влиять на чувствительность к инсулину через сложные метаболические пути, хотя точное направление этой взаимосвязи требует дальнейшего исследования.

МЕТОДИКА

Дизайн исследования

В этом поперечном исследовании приняли участие 88 иракских женщин в возрасте 18–30 лет, предоставивших письменное информированное согласие. Участницы были разделены на две группы: группу пациенток (G1, n = 48) с диагнозом ID (уровень сывороточного ферритина < 30 нг/мл) или IDA (уровень Hb < 12 г/дл при уровне сывороточного ферритина < 30 нг/мл) и группу здоровых женщин (G2, n = 40) с нормальным уровнем железа (уровень сывороточного ферритина ≥ 30 нг/мл и уровень Hb ≥ 12 г/дл). Исследование было одобрено колледжем прикладных наук университета Фаллуджи. Целью исследования было изучение роли уровня железа как биологического медиатора в нарушениях женского метаболического и репродуктивного здоровья. Анализ данных проводили для выявления взаимосвязи между уровнем железа и параметрами инсулина (HOMA-IR, QUICKI), ТТГ и витамином D_3. Ни одна из участниц обеих групп не курила, не употребляла алкоголь и не принимала никаких лекарств, пищевых добавок или антиоксидантных витаминов.

Критерии исключения

Критериями исключения служили: употребление алкоголя, курение, внутривенное употребление наркотиков, беременность или лактация, недавняя операция в течение последних 3 месяцев, использование железосодержащих или витаминных добавок или любых лекарств (исключено двадцать участниц), хронические заболевания, включая сахарный диабет или гипертонию (исключено пятнадцать женщин с диабетом), переливание крови в течение последних 6 месяцев, известные гематологические заболевания (талассемия, серповидноклеточная анемия, гемолитическая анемия) или известные синдромы мальабсорбции или желудочно-кишечные расстройства, влияющие на усвоение питательных веществ.

Сбор образцов крови

От каждого участника после 8–12-часового ночного голодания брали по 8 мл венозной крови, которую разделяли на две части: одна (2 мл) была помещена в пробирку с ЭДТА для анализа общего анализа крови в тот же день, а другая (6 мл) — в пробирку с гелем для разделения сыворотки. Сыворотку отделяли центрифугированием при 3500 об/мин (центрифуга Hettich (Германия), приблизительно 2000 *g*) в течение 5 мин при 4°C. Ферритин измеряли немедленно в свежих образцах сыворотки. Оставшуюся сыворотку хранили при -20°C для последующего анализа гормонов и параметров инсулинорезистентности (ТТГ, инсулин и глюкоза натощак).

Демографические и клинические данные

Информация о пациентах и участниках контрольной группе была собрана по следующим показателям: возраст, пол и анамнез.

Измерения биохимических и гормональных показателей

Гематологический параметр. Концентрацию Hb измеряли с помощью автоматизированного гематологического анализатора Sysmex XN-1000 (“Sysmex Corporation”, Канада) в день забора крови.

Маркеры статуса железа. Уровень сывороточного ферритина, сывороточного железа и UIBC измеряли с помощью ECLIA на анализаторе Roche Cobas e411

(“Roche Diagnostics”, Германия). TIBC и насыщение трансферрина (%) рассчитывали по следующим стандартным формулам:

TIBC (мкмоль/л) = Сывороточное железо + UIBC;

Насыщение трансферрина (%) = (Сывороточное железо / TIBC) ×100.

Параметры гликемии и инсулинорезистентности. Уровень глюкозы натощак измеряли с помощью гексокиназного метода на анализаторе Roche Cobas c311 (“Roche Diagnostics”). Уровень инсулина натощак определяли при помощи ELISA с использованием набора “Fine Test” (Китай) (кат. № EH0374,). Индекс HOMA-IR рассчитывался по следующей формуле:

HOMA-IR = (Инсулин натощак (мкМЕ/мл) × Глюкоза натощак (мг/дл)) / 405.

Маркер функции щитовидной железы. Уровень ТТГ измерялся методом ECLIA на анализаторе Roche Cobas e411.

Витамин D_3. Уровень 25-гидроксивитамина D_3 измерялся методом ECLIA на анализаторе Roche Cobas e411.

Все анализы проводили в двух повторах в течение 4 ч после забора крови в соответствии с инструкциями производителя. Для всех параметров внутрилабораторные и межлабораторные коэффициенты вариации (CV) составляли < 5% и < 10% соответственно.

Статистический анализ

Для анализа данных использовали программу SPSS версии 28. Множественную линейную регрессию использовали для определения независимых переменных HOMA-IR, включая возраст, ферритин, сывороточное железо и насыщение трансферрина. Бинарную логистическую регрессию использовали для оценки способности маркеров железа различать нормальное состояние и инсулинорезистентность (HOMA-IR ≥ 2,5). Частичный корреляционный анализ с поправкой на возраст использовали для изучения взаимосвязи между ферритином и ключевыми переменными (HOMA-IR, ТТГ, витамин D_3). Были рассчитаны бивариантные корреляции Пирсона между маркерами профиля железа и метаболическими-эндокринными параметрами (инсулин, HOMA-IR, глюкоза, QUICKI, ТТГ, витамин D_3). Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные таблицы 1 показывают, что в группе с дефицитом железа (ID) выявлены значительно более низкие уровни ферритина (среднее изменение = -34,04 нг/мл, $p < 0,001$), сывороточного железа (-10,98 мкмоль/л, $p < 0,001$), насыщения трансферрина (-20,85%, $p < 0,001$) и Hb (-4,28 г/дл, $p < 0,001$), чем в контрольной группе. С учётом того, что общая железосвязывающая способность сыворотки (TIBC) была значительно выше (15,91 мкмоль/л, $p < 0,001$), это свидетельствует об истинном ID.

В контексте инсулинорезистентности в группе с ID обнаружены значительно более высокие уровни инсулина (21,69 мЕд/л, $p < 0,001$) и HOMA-IR (4,70, $p < 0,001$), а также значительно более низкий показатель QUICKI (-0,07, $p < 0,001$), что указывает на наличие инсулинорезистентности. Уровень глюкозы был значительно ниже (-5,33 мг/дл, $p = 0,001$), что указывает на срабатывание ранних компенсаторных механизмов.

Значимых различий в уровне ТТГ отмечено не было (разница средних значений составила 0,31 мкМЕ/мл, $p = 0,122$), что указывает на то, что функция щитовидной железы не была затронута ID в этой когорте обследуемых.

Для прогнозирования инсулинорезистентности (HOMA-IR) на основе возраста и показателей профиля железа (ферритин, сывороточное железо, насыщение трансферрина) была построена модель множественной линейной регрессии (табл. 2). Модель продемонстрировала отличное общее соответствие данным, объяснила 86,4% дисперсии HOMA-IR ($R^2 = 0,864$, скорректированный $R^2 = 0,857$), и была статистически значимой ($F = 131,36$, $p < 0,001$). Это указывает на то, что связанные с железом переменные в совокупности вносят существенный вклад в инсулинорезистентность. Среди отдельных предикторов ферритин был единственным статистически значимым независимым предиктором HOMA-IR ($\beta = -0,224$, $p = 0,001$); отрицательные значения коэффициента свидетельствуют о том, что более высокий уровень ферритина связан с более низкой инсулинорезистентностью. Насыщение трансферрина показало наиболее сильный стандартизированный эффект ($\beta = -0,455$), но не достигло уровня статистической значимости ($p = 0,080$), в то время как уровень сывороточного железа ($p = 0,270$) и возраст ($p = 0,053$) не были значимыми, хотя возраст приблизился к пограничной статистической значимости.

После корректировки по возрасту анализ частичной корреляции продемонстрировал устойчивую отрицательную связь между ферритином и HOMA-IR ($r = -0,803$, $p < 0,001$), подтверждая независимую связь между накоплением железа и инсулинорезистентностью независимо от влияния возраста (табл. 3). Между ферритином и витамином D_3 ($r = 0,781$, $p < 0,001$) была выявлена устойчивая положительная связь, указывающая на общий биологический путь, связывающий гомеостаз железа и метаболизм витамина D. Значимой связи между ферритином и ТТГ не наблюдалось ($r = -0,075$, $p = 0,492$).

Бивариантный корреляционный анализ выявил устойчивые и биологически значимые ассоциации между всеми маркерами статуса железа и параметрами инсулинорезистентности (табл. 4). Ферритин продемонстрировал сильные обратные корреляции, что физиологически ожидаемо как компенсаторная реакция на снижение доступности железа. Для витамина D_3 все показатели железа продемонстрировали сильную корреляцию в ожидаемых направлениях: ферритин ($r = +0,78$),

Таблица 1. Сравнение показателей статуса железа, маркеров инсулинорезистентности, уровня витамина D_3 и ТТГ между группами пациентов и контроля

Показатель	Разница средних значений (пациенты – контроль)	t	df	*p*-значение (двусторонний тест)	95% CI
Ферритин (нг/мл)	-34,040	-13,997	86	< 0,001	(-38,870; -29,210)
Железо (мкмоль/л)	-10,980	-29,106	86	< 0,001	(-11,730; -10,230)
TIBC (мкмоль/л)	15,910	18,764	86	< 0,001	(14,230; 17,600)
Насыщение трансферрина (%)	-20,850	-35,308	86	< 0,001	(-22,020; -19,670)
Hb (г/дл)	-4,280	-20,623	86	< 0,001	(-4,670; -3,880)
Инсулин (мЕд/л)	21,690	21,852	86	< 0,001	(19,720; 23,670)
Глюкоза (мг/дл)	-5,330	-3,597	86	0,001	(-8,280; -2,380)
HOMA-IR	4,700	25,478	86	< 0,001	(4,330; 5,070)
QUICKI	-0,066	-29,670	86	< 0,001	(-0,070; -0,062)
Витамин D_3 (нг/мл)	-25,570	-20,076	86	< 0,001	(-28,100; -23,030)
ТТГ (мкМЕ/мл)	0,305	1,562	86	0,122	(-0,083; 0,694)

Примечание. В группе пациентов было 48 женщин с нелеченным дефицитом железа (ID), в контрольной группе – 40 здоровых женщин. Данные представлены в виде разницы средних значений (пациенты – контроль). Отрицательная разница средних значений указывает на более низкие величины в группе пациентов. CI = доверительный интервал. Показаны статистически значимые значения ($p < 0,05$).

Таблица 2. Влияние статуса железа на инсулинорезистентность (множественная линейная регрессия)

Показатель	B	Beta	t	*p*-значение	95% CI
Постоянная	9,179	—	17,173	< 0,001	(8,114; 10,244)
Возраст	-0,036	-0,081	-1,964	0,053	(-0,072; 0,001)
Ферритин	-0,027	-0,224	-3,439	0,001	(-0,043; -0,011)
Железо	-0,120	-0,276	-1,112	0,270	(-0,335; 0,095)
Насыщение трансферрина	-0,106	-0,455	-1,772	0,080	(-0,226; -0,013)

Примечание. Значение $R^2 = 0,864$ указывает на то, что модель объясняет 86,4% дисперсии HOMA-IR. Значение F = 131,358 является статистически значимым ($p < 0,001$).

Таблица 3. Частичный корреляционный анализ (с учётом возраста)

Показатель	r	*p*-значение
Ферритин vs HOMA-IR	-0,803	< 0,001
Ферритин vs ТТГ	-0,075	0,492
Ферритин vs витамин D_3	0,781	< 0,001

Таблица 4. Корреляционная матрица маркеров статуса железа с метаболическими и эндокринными показателями

Маркер железа	HOMA-IR	Инсулин	Глюкоза	QUICKI	Витамин D_3
Ферритин	r = -0,800	r = -0,790	r = -0,650	r = +0,760	r = +0,781
Железо	r = -0,580	r = -0,620	r = -0,540	r = +0,600	r = +0,640
TIBC	r = +0,520	r = +0,550	r = +0,490	r = -0,510	r = -0,580
Насыщение трансферрина	r = -0,730	r = -0,71	r = -0,600	r = +0,690	r = +0,690

Примечание. Все корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 5. Комплексная интерпретация эффектов статуса железа

Результат	Ферритин	Железо	TIBC	Насыщение трансферрина
HOMA-IR	Сильный	Умеренный	Обратный	Сильный
QUICKI	Сильный (положительный)	Умеренный	Обратный	Сильный
TSH	Слабый	Слабый	Слабый	Слабый
Витамин D_3	Сильный	Умеренный	Обратный	Сильный

железо (r = +0,64), насыщенность трансферрина (r = +0,69), которая совпала с HOMA-IR (r = -0,80), инсулином (r = -0,79) и глюкозой (r = -0,65), показав при этом сильную положительную корреляцию с QUICKI (r = +0,76), что указывает на улучшение чувствительности к инсулину при более высоких значениях ферритина. Насыщенность трансферрина показала практически идентичную картину с сильной корреляцией с HOMA-IR (r = -0,73), инсулином (r = -0,71), глюкозой (r = -0,60) и QUICKI (r = +0,69), что подтверждает роль биодоступного железа в регуляции метаболизма. TIBC продемонстрировал противоположную закономерность: положительную корреляцию с HOMA-IR (r = +0,52) и инсулином (r = +0,55) и отрицательную корреляцию с QUICKI (r = -0,51), а также отрицательную корреляцию с TIBC (r = -0,58).

По данным, приведённым в сводной таблице (табл. 5), ферритин и насыщение трансферрина ведут себя аналогично, демонстрируя сильные положительные корреляции с QUICKI и витамином D_3 и сильные обратные корреляции с HOMA-IR, что подтверждает биологическую роль накопления и доступности железа в метаболическом здоровье. TIBC последовательно демонстрировал обратные корреляции по сравнению с этими маркерами, что было ожидаемо, учитывая его физиологическую роль в качестве компенсаторного маркера дефицита железа. Все маркеры железа показали слабые и незначимые корреляции с ТТГ, подтверждая, что функция щитовидной железы в данной выборке функционирует независимо от статуса железа.

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании мы изучали взаимосвязь между биомаркерами статуса железа и метаболическими и эндокринными параметрами, с акцентом на инсулинорезистентность и статус витамина D у молодых женщин с ID. Результаты демонстрируют устойчивую обратную корреляцию между ферритином и HOMA-IR (r = -0,803, β = -0,224, p = 0,001) и положительную связь с QUICKI (r = +0,76), что указывает на улучшение чувствительности к инсулину при более высоких уровнях ферритина. Значимой связи с ТТГ не наблюдалось, в то время как была выявлена сильная положительная корреляция между ферритином и витамином D_3 (r = 0,781, p < 0,001).

Одним из наиболее важных результатов работы стало выявление сильной обратной корреляции между ферритином и HOMA-IR, которая оставалась значимой после поправки на возраст. Это свидетельствует в пользу того, что более низкие запасы железа связаны с повышенной резистентностью к инсулину в этой когорте обследуемых. Полученные результаты расходятся с большинством литературных данных, которые указывают на положительную связь между повышенным уровнем ферритина и резистентностью к инсулину, метаболическим синдромом и повышенным риском развития сахарного диабета второго типа [15, 16]. Подобные расхождения, вероятно, отражают сложную, контекстно-зависимую природу метаболизма железа, различия в характеристиках популяции, стадии заболевания и двойную роль ферритина как белка, запасающего железо, и белка острой фазы [17].

С механистической точки зрения, дефицит железа индуцирует адаптивные клеточные реакции, опосредованные фактором 1α, индуцируемым гипоксией (HIF-1α), который усиливает поглощение глюкозы и способствует гликолитическому метаболизму за счёт повышения экспрессии транспортеров глюкозы [18]. Таким образом, снижение доступности железа может сместить клеточный энергетический метаболизм в сторону большего использования глюкозы. Однако, учитывая поперечный дизайн исследования, эти механистические интерпретации остаются гипотетическими.

Кроме того, ферритин показал сильную положительную связь с витамином D_3, что предполагает взаимодействие между гомеостазом железа и метаболизмом витамина D. Витамин D модулирует экспрессию гепсидина, ключевого регулятора системного гомеостаза железа [19], в то время как доступность железа может влиять на ферментативные процессы, участвующие в активации витамина D. Систематический обзор подтвердил, что средние показатели Hb, ферритина и количества эритроцитов были неизменно ниже в группах с дефицитом витамина D [12]. Тем не менее, наблюдаемая связь может также отражать общие факторы, такие как состояние питания, воздействие солнечного света или воспалительное состояние, которые не были полностью учтены.

Напротив, значимой связи между маркерами железа и ТТГ отмечено не было. Функция щитовидной железы остаётся в значительной степени неизменённой у молодых женщин с лёгкой и умеренной степенью дефицита железа. Хотя железо необходимо для тиреопероксидазы и синтеза тиреоидных гормонов, его клиническое воздействие может стать очевидным только при более тяжёлом или хроническом дефиците или при наличии дополнительных аутоиммунных нарушений [20]. Следовательно, отсутствие связи может отражать зависящий от порогового значения эффект.

Сильные корреляции между маркерами железа и индексами инсулинорезистентности дополнительно подтверждают участие метаболизма железа в гомеостазе глюкозы. Однако поперечное исследование исключает причинно-следственную связь, а неучтённые факторы (ИМТ, диета, физическая активность и воспаление) могут влиять как на метаболизм железа, так и на чувствительность к инсулину.

С точки зрения статистики, логистическая регрессия продемонстрировала полное разделение, что привело к идеальной классификации метаболического статуса. Хотя это указывает на высокую дискриминационную способность переменных, связанных с железом, это также предполагает потенциальную нестабильность модели и переобучение. Heinze и Schemper предложили решение для разделения с использованием метода

максимального правдоподобия с регуляризацией Фирта [21, 22], и в недавних исследованиях этот подход был применён в клинической практике [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования показывают, что статус железа, особенно ферритина, тесно и независимо связан с резистентностью к инсулину и витамином D_3 у женщин. Обратная корреляционная связь между уровнем ферритина и HOMA-IR, хотя и парадоксальна, может быть правдоподобно объяснена стадией заболевания, воспалительным контекстом, менопаузальным статусом и сильной осью ферритин-витамин D_3. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что гомеостаз железа действует как биологический медиатор в метаболическом здоровье женщин, и предполагают потенциальные пути для целенаправленного вмешательства.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Данное исследование было одобрено комитетом по этике колледжа прикладных наук университета Фаллуджи (№ AS-EC-0004) от 28 декабря 2025 года. Перед участием все женщины подписали письменные формы информированного согласия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fehsel K.* (2023) Why is iron deficiency/anemia linked to Alzheimer's disease and its comorbidities, and how is it prevented? Biomedicines, **11**(9), 2421. DOI: 10.3390/biomedicines11092421
2. World Health Organization (WHO) (2020) Global anemia reduction efforts among women of reproductive age: impact, achievement of targets and the way forward for optimizing efforts. Geneva: WHO. (Report). Available from: https://www.who.int/publications/b/55197
3. *Camaschella C.* (2019) Iron deficiency. Blood, **133**(1), 30–39. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944
4. *Nemeth E., Ganz T.* (2023) Hepcidin and iron in health and disease. Annu. Rev. Med., **74**, 261–277. DOI: 10.1146/annurev-med-043021-032816
5. *Malik Z.I., Ghafoor M.U., Shah S.H.B.U., Abid J., Farooq U., Ahmad A.M.R.* (2025) Unlocking iron: nutritional origins, metabolic pathways, and systemic significance. Front. Nutr., **12**, 1637316. DOI: 10.3389/fnut.2025.1637316
6. *Dehghani F., Hajhashemy Z., Keshteli A.H., Yazdannik A., Falahi E., Saneei P., Esmaillzadeh A.* (2024) Nutrient patterns in relation to insulin resistance and endothelial dysfunction in Iranian women. Sci. Rep., **14**, 1234. DOI: 10.1038/s41598-024-53263-1
7. *Harrison A.V., Lorenzo F.R., McClain D.A.* (2023) Iron and the pathophysiology of diabetes. Annu Rev. Physiol., **85**, 339–362. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022522-102832
8. *Mohammadi-Motlagh H.-R., Sadeghalvad M., Yavari N., Primavera R., Soltani S., Chetty S., Ganguly A., Regmi S., Fløyel T., Kaur S., Mirza A.H., Thakor A.S., Pociot F., Yarani R.* (2023) β Cell and autophagy: what do we know? Biomolecules, **13**(4), 649. DOI: 10.3390/biom13040649
9. *Gierach M., Rudewicz M., Junik R.* (2024) Iron and ferritin deficiency in women with hypothyroidism and chronic lymphocytic thyroiditis — systematic review. Endokrynol. Pol., **75**(3), 253–261. DOI: 10.5603/ep.97860
10. *Luo J., Wang X., Yuan L., Guo L.* (2021) Iron deficiency, a risk factor of thyroid disorders in reproductive-age and pregnant women: a systematic review and meta-analysis. Front. Endocrinol., **12**, 629831. DOI: 10.3389/fendo.2021.629831
11. *Lomteva S.V., Shkurat T.P., Bugrimova E.S., Zolotykh O.S., Alexandrova A.A., Karantysh G.V.* (2022) Violation of the hormonal spectrum in polycystic ovaries in combination with insulin resistance. What is the trigger: insulin resistance or polycystic ovary disease? Baghdad Science Journal, **19**(5), 990–998. DOI: 10.21123/bsj.2022.6317
12. *Alpakra M., Hamed N.F., Alfaki A., AlKabbani D.M.Z.* (2025) The correlation between vitamin D deficiency and anemia: a systematic review. Cureus, **17**(8), e89428. DOI: 10.7759/cureus.89428
13. *Lamikanra A.A., Tsang H.P., Morovat A., Hin H., Emberson J., Hill M., Clarke R., Armitage J., Roberts D.J.* (2025) Effect of supplementation with vitamin D on biochemical markers of iron status and erythropoiesis in older people: BEST-D trial. Br. J. Nutr., **134**(1), 28–34. DOI: 10.1017/S0007114525103516
14. *Li T., Zhang J., Li P.* (2024) Ferritin and iron supplements in gestational diabetes mellitus: less or more? Eur. J. Nutr., **63**(1), 67–78. DOI: 10.1007/s00394-023-03250-5
15. *Mahroum N., Alghory A., Kiyak Z., Alwani A., Seida R., Alrais M., Shoenfeld Y.* (2022) Ferritin — from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. J. Autoimmun., **126**, 102778. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102778
16. *Al-Tai W.F., Mohammed I.A., Sabri M.S.* (2010) Relation between body iron store and insulin resistance in type 2 diabetes. Baghdad Science Journal, **7**(4), 1395–1399. DOI: 10.21123/bsj.2010.11934
17. *Dongiovanni P., Valenti L., Fracanzani A.L., Gatti S., Cairo G., Fargion S.* (2008) Iron depletion by deferoxamine up-regulates glucose uptake and insulin signaling in hepatoma cells and in rat liver. Am. J. Pathol., **172**(3), 738–747. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070097
18. *Stallhofer J., Veith L., Diegelmann J., Probst P., Brand S., Schnitzler F., Olszak T., Török H., Mayerle J., Stallmach A., Beigel F.* (2022) Iron deficiency in inflammatory bowel disease is associated with low levels of vitamin D modulating serum hepcidin and intestinal ceruloplasmin expression. Clin. Transl. Gastroenterol., **13**(1), e00450. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000450
19. *Kobayashi Y., Taniguchi R., Shirasaki E., Yoshimoto Y.S., Aoi W., Kuwahata M.* (2024) Continuous training in young athletes decreases hepcidin secretion and is positively correlated with serum 25(OH)D and ferritin. Peer J., **12**, e17566. DOI: 10.7717/peerj.17566
20. *Gupta N., Narayan A., Tonk R.S., Gupta S.K., Narayan A.* (2022) Study of relationship between iron deficiency and thyroid function in pregnant females. Cureus, **14**(12), e32411. DOI: 10.7759/cureus.32411

21. *Heinze G., Schemper M.* (2002) A solution to the problem of separation in logistic regression. Stat. Med., **21**(16), 2409–2419. DOI: 10.1002/sim.1047
22. *Jamian N.H., Ul-Saufie A.Z., Abdullah M.N.* (2025) Bibliometric analysis of research on Firth penalized logistic regression in addressing complete separation. Journal of Computing Research and Innovation, **10**(2), 266–280. DOI: 10.24191/jcrinn.v10i2.535
23. *Liu D.S., Farid A., Linden G.S., Cook D.L., Birch C.M., Hresko M.T., Hedequist D.J., Hogue G.D.* (2024) Utility of routine postoperative laboratory testing after posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis. J. Pediatr. Orthop. Soc. North Am., **6**, 100003. DOI: 10.1016/j.jposna.2024.100003

Поступила в редакцию: 09.05.2026.
После доработки: 20.06.2026.
Принята к печати: 21.06.2026.

ASSOCIATION BETWEEN IRON STATUS BIOMARKERS AND METABOLIC-ENDOCRINE PARAMETERS INCLUDING INSULIN RESISTANCE, THYROID-STIMULATING HORMONE, AND VITAMIN D_3 IN YOUNG WOMEN

M.M. Fadil*, N.K. Zaidan

Department of Pathological Analysis, College of Applied Sciences, University of Fallujah,
Building 21, Alley 41, District 211, Al-Ta'mim neighborhood, Al Anbar Governorate, Fallujah, 31002 Iraq;
*e-mail: apsci.h2517@uofallujah.edu.iq

Iron metabolism has emerged as a potential regulator of metabolic and endocrine pathways, particularly in female health disorders. However, its role as a biological mediator linking insulin resistance, thyroid function, and vitamin D status remains insufficiently explored. The study aimed to analyze the role of iron status as a biological mediator in the pathogenesis of metabolic and hormonal disturbances, with a focus on insulin resistance, thyroid stimulating hormone (TSH), and vitamin D_3. A cross-sectional study was conducted on 88 young, non-pregnant, fasting women aged 18–30 years with untreated iron deficiency. Iron status parameters (ferritin, serum iron, total iron-binding capacity (TIBC), and transferrin saturation) were evaluated alongside metabolic markers (insulin, glucose, HOMA-IR, QUICKI), as well as TSH, and vitamin D_3 levels. Statistical analyses included multiple linear regression, binary logistic regression, and partial correlation controlling for age using SPSS version 28. The multiple linear regression model demonstrated a strong fit ($R^2 = 0.864$, $p < 0.001$), with ferritin identified as an important independent Insulin Resistance Index (HOMA-IR) ($\beta = -0.224$, $p < 0.001$). Furthermore, ferritin showed a strong positive correlation with QUICKI ($r = +0.76$), indicating improved insulin sensitivity. Partial correlation analysis confirmed a strong independent association between ferritin and HOMA-IR ($r = -0.803$, $p < 0.001$), in addition to vitamin D_3 ($r = 0.781$, $p < 0.001$). No significant relationship was observed between iron profile and TSH ($p > 0.05$). Logistic regression achieved perfect classification but was unstable due to complete separation. Iron status, particularly ferritin, plays a central role in metabolic dysregulation and may act as a biological mediator in insulin resistance and vitamin D metabolism. These findings highlight the importance of iron homeostasis in female health disorders and suggest potential pathways for targeted intervention.

The whole English version is available at http://pbmc.ibmc.msk.ru.

Keywords: ferritin; HOMA-IR; insulin resistance; iron status; vitamin D_3

Funding. This research didn't receive any external funding.

Received: 09.05.2026; revised: 20.06.2026; accepted: 21.06.2026.