

## **АННОТАЦИЯ**

диссертации Садыковой Карлыгаш Жарылкасыновны на тему  
«Взаимосвязь между клинико-метаболическими показателями и  
особенностями обмена железа при метаболическом синдроме»,  
представленной на соискание ученой степени доктора философии (PhD)  
по специальности 6D110100 – Медицина

**Актуальность** проблемы метаболического синдрома обусловлена высоким риском развития сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и повышением уровня смертности от данных заболеваний (Mottillo S. с соавт., 2010). Распространенность метаболического синдрома в Казахстане по критериям IDF (2005), согласно результатам популяционного исследования, проведенного в Туркестанском регионе Южно-Казахстанской области, составляет 38,5-42,1% (Шалхарова Ж.С., 2006). В связи с вышеизложенным, изучение патогенетических механизмов развития метаболического синдрома является важным. Проведенные исследования свидетельствуют о наличии связи гематологических показателей и параметров обмена железа с кардиоваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа (Arija V. С. соавт., 2014). Исследования, изучавшие связь показателей обмена железа с метаболическим синдромом, единичны, а их результаты противоречивы (Yu S.Y. et al., 2008; Kang H.T. et al., 2012; Li J. et al., 2013). При этом исследователи подчеркивают, что для подтверждения выдвинутых предположений необходимо проведение аналогичных исследований по данной проблеме в разных популяциях.

### **Цель исследования:**

Изучение взаимосвязи между клинико-метаболическими показателями, гематологическими параметрами и особенностями обмена железа при метаболическом синдроме у взрослого работающего населения г. Туркестан.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить связь показателей развернутого общего анализа крови с метаболическим синдромом и его компонентами.
2. Оценить связь общей вязкости крови с метаболическим синдромом и его компонентами.
3. Определить распространенность анемии и ее связь с метаболическим синдромом у взрослого работающего населения г. Туркестан, проанализировать изменение эритроцитарных индексов при метаболическом синдроме с нарушениями углеводного обмена
4. Изучить связь между показателями обмена железа, общей вязкостью крови, метаболическим синдромом и его компонентами.
5. Провести анализ особенностей питания пациентов с метаболическим синдромом и изучить их связь с показателями обмена железа и гематологическими параметрами.

### **Методы исследования:**

Для достижения поставленной цели проведено аналитическое одномоментное исследование, в рамках грантового проекта МОН РК по теме «Распространенность проявлений нейропатии у лиц с метаболическим синдромом» (номер государственной регистрации 0112РК00154, шифр Г-2012).

Обследованы пациенты из прикрепленного контингента поликлиники Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясави, г. Туркестан. Окончательная выборка пациентов составила 839 человек. Были проведены антропометрические, общеклинические, биохимические методы исследования и анкетирование по опросникам питания.

### **Научная новизна исследования:**

Впервые в Казахстане исследуется связь между чувствительными показателями обмена железа (сывороточный ферритин, трансферрин, растворимый рецептор трансферрина, трансферрин/ферритиновый индекс) с общей вязкостью крови и клинико-метаболическими признаками у пациентов с метаболическим синдромом.

Впервые исследуются шансы наличия метаболического синдрома в зависимости от показателей обмена железа и параметров крови с применением логистического регрессионного анализа с коррекцией на потенциальные конфаундинг факторы.

Впервые анализируются особенности питания пациентов с метаболическим синдромом во взаимосвязи с показателями обмена железа и гематологическими параметрами.

### **Практическая значимость:**

Результаты исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении для проведения ранней профилактики осложнений метаболического синдрома на основе разработанного алгоритма ведения лиц с абдоминальным ожирением, с целью своевременного выявления пациентов с изменениями показателей крови, обмена железа, особенностей питания (положительное решение формальной экспертизы по заявке на патент Республики Казахстан № 2016/0577.1 от 30.06.2016 г.).

### **Сведения о публикациях:**

По материалам диссертационной работы опубликованы 17 научных работ, из них 4 в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК; 1 – в издании, индексируемом в информационных базах Scopus - «Экология человека», 12 тезисов в научных конференциях и конгрессах, в том числе 4 в зарубежных конгрессах и научных конференциях.

### **Выводы:**

1. Обнаружена связь между количеством эритроцитов (сОШ=1,86), лейкоцитов (сОШ=1,49) и шансами наличия метаболического синдрома, абдоминальным ожирением и гипергликемией независимо от социально-демографических факторов и индекса массы тела.

2. Выявлены положительные статистически значимые ассоциации общей вязкости крови с метаболическим синдромом (сОШ=2,20) и абдоминальным ожирением (сОШ=4,79), артериальной гипертензией (сОШ=1,85), сохраняющиеся после коррекции на потенциальные конфаундинг-факторы

3. Распространенность анемии среди взрослого работающего населения г. Туркестан составила 26,4%. Распространенность анемии при метаболическом синдроме возрастает с присоединением гипергликемии уже при предиабете (19,6% против 9,5%) и имеет место на фоне полицитемии при одновременном снижении эритроцитарных индексов (МСН, МСН\_С, МСV).

4. Выявлены статистически значимые положительные ассоциации уровня сывороточного ферритина с шансами наличия метаболического синдрома (сОШ=3,17) и общей вязкостью крови (сβ=0,61) независимо от потенциальных конфаундинг факторов, включая коррекцию на индекс массы тела, что свидетельствует о тенденции к «перегрузке железом» при метаболическом синдроме. Напротив, выявленные отрицательные ассоциации ферритин/трансферринового индекса с метаболическим синдромом (сОШ=5,75 для низшей терцили) и общей вязкостью (сβ= - 0,68) крови свидетельствуют о наличии функционального дефицита железа при метаболическом синдроме.

5. В исследованной популяции выявлен низкий уровень приверженности к Mediterranean diet (38%), который ассоциирован с высокими шансами наличия метаболического синдрома и его компонентов.

#### **Практические рекомендации:**

1. Всем пациентам с абдоминальным ожирением (ОТ $\geq$  94 см у мужчин, ОТ $\geq$  80 см у женщин), даже до развития полного симптомокомплекса метаболического синдрома рекомендуется:

1.1 Определять общую вязкость крови на основании гематокрита и общего белка плазмы крови. При уровне общей вязкости крови при 208 с<sup>-1</sup>  $\geq$ 4,49 сР и/или уровне общей вязкости крови при 05 с<sup>-1</sup>  $\geq$ 32,52 сР рекомендуется проводить активные профилактические мероприятия для предупреждения развития метаболического синдрома.

1.2 Проводить исследование состояния обмена железа с определением уровня сывороточного ферритина, растворимого рецептора к трансферрину и трансферрин/ферритинового индекса. При выявлении высокого уровня ферритина  $\geq$  78,10 нг/мл и растворимого рецептора к трансферрину  $\geq$ 6,99 мг/л и низкого уровня трансферрин/ферритинового индекса (TfR-F индекс)  $\leq$  2,92 рекомендуется проводить коррекцию диеты на основе принципов Mediterranean diet.

2. У пациентов с предиабетом рекомендуется проводить детальный анализ развернутого общего анализа крови с целью своевременного выявления анемии, определения ее характера и последующей коррекции.

3. Всем пациентам с метаболическим синдромом рекомендуется определять общую вязкость крови и показатели обмена железа для профилактики осложнений метаболического синдрома.

6D110100 – медицина мамандығы бойынша философия докторы (PhD)  
ғылыми дәрежесін ізденуге ұсынылған **Садыкова Карлыгаш**  
**Жарылкасыновнаның** «Метаболизмдік синдром кезіндегі клиника-  
метаболикалық көрсеткіштер және темір алмасу ерекшеліктері арасындағы  
байланыс» диссертациялық жұмысының  
**АННОТАЦИЯСЫ**

**Зерттеу жұмысының өзектілігі:** Метаболизмдік синдромның өзектілігі 2 типті қант диабеті, артериялық гипертензия, жүректің ишемиялық ауруы, созылмалы жүрек жетіспеушілік дамуының жоғары қауіпімен және осы себептерден дамиды өлім деңгейінің жоғарлауымен байланысты (Mottillo S. әріптестерімен, 2010). Метаболизмдік синдромның Қазақстанда кездесу жиілігі IDF (2005) критерийлері бойынша Оңтүстік-Қазақстан облысы Түркістан өңірінде жүргізілген популяциялық зерттеуге сәйкес 38,5-42,1% құрайтындығы анықталды (Шалхарова Ж.С., 2006). Осыған байланысты қазіргі таңда метаболизмдік синдромның патогенездік механизмдерін зерттеу маңызды мәселе болып табылады. Басқа популяцияларда жүргізілген зерттеулер нәтижелері гематологиялық көрсеткіштер, темір алмасу параметрлері және кардиоваскулярлы аурулар, 2 типті қант диабеті арасындағы байланыс бар екендігін анықтады (Arija V.C. et al, 2014). Темір алмасу ерекшеліктері мен метаболизмдік синдром арасындағы байланысты қарастырған зерттеулер өте аз, олардың нәтижелері қарамақайшы келеді (Ryu S.Y. et al., 2008; Kang H.T. et al., 2012; Li J. et al., 2013). Ғалымдардың пікірі бойынша ұсынылған гипотезаларды дәлелдеу үшін, осы мәселе бойынша түрлі популяцияларда зерттеулер жүргізу қажет.

**Зерттеу мақсаты:**

Түркістан қаласының жұмыс атқаратын ересек тұрғындарында метаболизмдік синдром кезіндегі клиника-метаболизмдік көрсеткіштер мен гематологиялық параметрлер, темір алмасу ерекшеліктері арасындағы байланысты зерттеу.

**Зерттеу міндеттері:**

1. Жалпы қан анализ көрсеткіштерінің метаболизмдік синдроммен және оның компоненттерімен байланысын зерттеу.
2. Жалпы қан тұтқырлығының метаболизмдік синдроммен және оның компоненттерімен байланысын қарастыру.
3. Түркістан қаласының жұмыс атқаратын ересек тұрғындары арасында анемияның кездесу жиілігін және оның метаболизмдік синдроммен байланысын анықтау, көмірсу алмасу бұзылыстары бар метаболизмдік синдром кезіндегі эритроцитарлық индекстердің өзгеруін талдау.
4. Темір алмасу көрсеткіштерінің қанның жалпы тұтқырлығымен, метаболизмдік синдромы және оның компоненттерімен байланысын зерттеу.
5. Метаболизмдік синдромы бар пациенттердің тамақтану ерекшеліктері, темір алмасу көрсеткіштері, гематологиялық параметрлері арасындағы байланысты зерттеу.

### **Зерттеу әдістері:**

Зерттеу мақсатына жету үшін аналитикалық бірмезетті (көлденең) зерттеу жүргізілді. Зерттеу «Метаболизмдік синдромы бар науқастардағы нейропатия көріністерінің таралуы» атты ҚР БҒМ гранттық жобасы аясында 2012-2014 жж жүргізілді (мемлекеттік тіркеу номері 0112РК00154, шифрі Г-2012). Оңтүстік Қазақстанның Түркістан қаласының Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің клиникасына тіркелген пациенттер зерттелді. Сонғы іріктеу 839 адамды құрады. Пациенттерге антропометриялық, жалпы клиникалық, биохимиялық зерттеулер және тамақтану бойынша сауалнама жүргізілді.

### **Ғылыми жаңалығы:**

Алғаш рет Қазақстанда метаболизмдік синдромы бар науқастарда темір алмасуының сезімтал көрсеткіштерінің (сарысулық ферритин, трансферрин, трансферриннің ерігіш рецепторы, трансферрин/ферритин индексы) қанның жалпы тұтқырлығымен және метаболизмдік синдромның клиника-метаболикалық көрсеткіштерімен байланысы зерттелді.

Алғаш рет потенциалды конфаундинг-факторларға коррекцияланған көпөлшемді логистикалық регрессия әдісі арқылы метаболизмдік синдром анықталуының мүмкіндігі темір алмасу көрсеткіштеріне және қан параметрлеріне байланысты зерттелді.

Алғаш рет метаболизмдік синдромы бар пациенттерде тамақтану рационның ерекшеліктері мен темір алмасу көрсеткіштері, қан параметрлері арасындағы байланысы зерттелді.

### **Зерттеудің тәжірибелік маңыздылығы:**

Зерттеу нәтижелері бойынша тәжірибелік денсаулық сақтау саласында метаболизмдік синдром кезіндегі асқынуларды алдын-алу мақсатында абдоминальды семіздігі бар пациенттерді бақылау барысында қан параметрлерінің, темір алмасу көрсеткіштерінің өзгерістерін, тамақтану ерекшеліктерін алдын ала анықтау үшін алгоритм құрастырылды (Қазақстан Республикасының патентін алу үшін формальды сараптаманың берген оң нәтижесі 30.06.2016 жылғы № 2016/0577.1).

### **Басылымдар:**

Диссертациялық жұмыс тақырыбы бойынша 17 ғылыми жұмыс басылып шықты, олардың ішінде 4 – ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау Комитеті ұсынған басылымдарда, 1 – Scopus ақпараттық базада тіркелген («Экология человека» журналында), 4 тезис халықаралық конференциялар басылымдарында, 8 ғылыми конференциялар басылымдарында.

### **Қорытынды:**

6. Метаболизмдік синдром, абдоминальды семіздік, гипергликемия және эритроциттер (кМҚ=1,86), лейкоциттер (кМҚ =1,49) саны арасында әлеуметтік-демографиялық факторларға және дене салмағының индексіне коррекция жасау барысында статистикалық сенімділігі сақталған байланыс анықталды.

7. Қанның жалпы тұтқырлығымен метаболизмдік синдром (кМҚ =2,20), абдоминальды семіздік (кМҚ =4,79) және артериялық гипертензия (кМҚ =1,85)

арасында потенциалды конфаундинг-факторлардың әсерін ескергенде оң мәнді ассоциация анықталды.

8. Түркістан қаласының жұмыс атқаратын ересек тұрғындары арасында анемия кездесу жиілігі 26,4% құрады. Метаболизмдік синдром кезіндегі анемия кездесу жиілігі гипергликемия дамығанда предиабет кезінен бастап жоғарлап (19,6% қарсы 9,5%), полицитемиямен және эритроцитарлық индекстердің (МСН, МСН\_С, МСV) төмендеуімен сипатталады.

9. Сарысулық ферритин деңгейі және метаболизмдік синдром ( $kMK=3,17$ ), қанның жалпы тұтқырлығы ( $k\beta=0,61$ ) арасында потенциалды конфаундинг факторлар әсеріне, сонымен қатар, дене салмағының индексіне тәуелсіз оң мәнді ассоциациялар анықталды, бұл метаболизмдік синдром кезіндегі ағзада темірдің артық жинақталуы үдерісін көрсетеді. Керісінше, трансферрин /ферритин индексі және метаболизмдік синдром ( $kMK=5,75$  төменгі терциль үшін), қанның жалпы тұтқырлығы ( $k\beta= - 0,68$ ) арасында анықталған теріс мәнді байланыстар метаболизмдік синдром кезінде функциональды темір жетіспеушілігін көрсетеді.

10. Түркістан қаласының жұмыс атқаратын ересек тұрғындары арасында Mediterranean diet ұстану дәрежесі төмендігі және 38% құрайтындығы анықталды. Бұл жағдай, өз кезегінде, метаболизмдік синдром және оның компоненттерінің дамуының жоғары мүмкіндігімен байланысты.

#### **Тәжірибелік ұсыныстар:**

1. Абдоминальды семіздігі бар барлық пациенттерге ( $BK \geq 94$  см ерлерде,  $BK \geq 80$  см әйелдерде), метаболизмдік синдром симптомкомплексінің толық дамуына дейін, келесі ұсыныстар беріледі:

1.1 Гематокрит және қан сарысуының жалпы ақуыз деңгейі негізінде жалпы қан тұтқырлығын анықтау. Жалпы қан тұтқырлығы ( $208 \text{ c}^{-1}$ )  $\geq 4,49$  сР деңгейінде және/немесе жалпы қан тұтқырлығы ( $05 \text{ c}^{-1}$ )  $\geq 32,52$  сР деңгейі анықталған жағдайда метаболизмдік синдромның дамуын алдын алу үшін белсенді профилактикалық іс-шараларын жүргізу қажет.

1.2 Қан сары суындағы ферритин, еритін трансферрин рецепторы деңгейлерін және трансферрин/ферритин индексін анықтау. Ферритин деңгейі  $\geq 78,10$  нг/мл, және еритін трансферрин рецепторы  $\geq 6,99$  мг/л және трансферрина/ферритин индексі  $\leq 2,92$  болған жағдайда Mediterranean diet принциптеріне негізделген коррекцияланған тағам рационы қажет.

2. Предиабеті бар пациенттерге ерте коррекция жасау мақсатында анемия және оның түрін анықтауға бағытталған толық жалпы қан анализінің егжей-тегжейлі талдауын жасау қажет.

3. Метаболизмдік синдромы бар пациенттердің жалпы қан тұтқырлығын және темір алмасу көрсеткіштерін анықтау метаболизмдік синдромның асқынуларын алдын-алуға көмектеседі.

## ABSTRACT

**Sadykova Karlygash**

The dissertation thesis "The relationship between clinical and metabolic characteristics and features of iron metabolism in metabolic syndrome", presented for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty 6D110100 – Medicine

**Actuality of the topic:** The problem of metabolic syndrome is crucial due to the high risk of developing type 2 diabetes, hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure and increasing mortality from these diseases (Mottillo S. et al., 2010). The prevalence of metabolic syndrome defined by IDF (2005) criteria was 38,5 - 42,1% according to the population-based study conducted in the Turkestan region of Southern Kazakhstan (Shalkharova Zh.S., 2006). Thereby, the research of pathogenetic mechanisms of metabolic syndrome development is crucial. Studies suggest there are the relations of hematological parameters and iron metabolism indicators with cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus (Arija V. S. et al., 2014). The number of studies examined the relationship of iron metabolism with metabolic syndrome are insufficient, and their results are inconsistent (Ryu S.Y. et al, 2008; Kang H.T. et al, 2012; Li J. et al, 2013). The researchers emphasize that it is necessary to carry out similar studies for the confirmation of assumptions with different populations.

**The research purpose is to** study the relationship between clinical metabolic characteristics, hematological parameters and features of iron metabolism in metabolic syndrome among working adults of Turkestan city.

**The study objectives:**

1. To study the relationship of parameters of detailed general blood analysis with metabolic syndrome and its components.
2. To assess the relationship of whole blood viscosity with metabolic syndrome and its components.
3. To determine the prevalence of anemia and its association with metabolic syndrome in working adults of Turkestan city, analyze changes in erythrocyte indexes in metabolic syndrome with carbohydrate metabolism disorders.
4. To study the relationship between indicators of iron metabolism, whole blood viscosity with metabolic syndrome and its components.
5. To analyze the dietary habits of patients with metabolic syndrome and to study their relation to iron metabolism and hematological parameters.

**Research methods:**

The analytical cross-sectional study has been conducted on the basis of Grant Funding for scientific and research work of the "Committee of Science, Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan» in the subject "The prevalence of symptoms of neuropathy in people with the metabolic syndrome," 2012-2014 (state registration number 0112RK00154, code D-2012).

The study included patients registered at the polyclinic of the H.A. Yasawi International Kazakh-Turkish University. The final sample of patients included of 839 patients. All patients underwent general clinical examination, anthropometry, blood tests including biochemical parameters. All participants completed the food questionnaires.

**The scientific novelty:**

For the first time in Kazakhstan, the relationship between sensitive indicators of iron metabolism (serum ferritin, transferrin, soluble transferrin receptor, transferrin/ferritin index) and whole blood viscosity with clinical and metabolic features in patients with metabolic syndrome have been studied.

For the first time the odds ratio of metabolic syndrome according to the indicators of iron metabolism and blood parameters using logistic regression with adjustment for potential confounding factors have been studied.

For the first time the characteristics of eating habits of patients with metabolic syndrome in conjunction with indicators of iron metabolism and hematological parameters have been analysed.

**Practical significance:**

The results of the study shall be applied in medical practice for early prevention of metabolic syndrome complications considering the developed algorithm of patients management with abdominal obesity which allows timely identification of patients with changes in blood parameters, in iron metabolism indicators, in eating habits (the positive decision of the formal expertise of the application for a patent of the Republic of Kazakhstan № 2016 / 0577.1 from 30.06.2016).

**Information on publications:**

According to the materials of the thesis 17 scientific papers have been published. Four of them are in editions, recommended by the Committee for control of education and science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan; 1 is - in the publication indexed in databases Scopus, 12 abstracts have been presented and published at scientific conferences and congresses, including 4 in foreign congresses.

**Conclusions:**

1. The association between the counts of red blood cells (OR=1,86), white blood cells (OR=1,49) and the odds ratio of presence metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperglycemia regardless of socio-demographic factors and body mass index was found.

2. The positive association between the whole blood viscosity, metabolic syndrome (OR=2,20) and abdominal obesity (OR=2,20) was revealed, remaining after adjustment for potential confounding factors.

3. The prevalence of anemia in working adults of Turkestan city is accounted for 26,4%. The prevalence of anemia with metabolic syndrome increases with the development of hyperglycemia at pre-diabetes stage (19,6% vs 9,5%), and takes place on the background of polycythemia while reducing erythrocyte indices (MCH, MCH\_C, MCV).



4. The relationship between the level of serum ferritin and metabolic syndrome (OR=3,17), whole blood viscosity ( $\alpha\beta=0,61$ ) was found regardless of potential confounding factors, including the correction on the body mass index. It indicates the tendency of "iron overload" in metabolic syndrome. On the other hand, the negative association (OR=5,75 for lowest tertile) between the ferritin/transferrin index and metabolic syndrome, whole blood viscosity ( $\alpha\beta= - 0,68$ ) was revealed. It indicates the presence of a functional iron deficiency in metabolic syndrome.

5. The low level of adherence to the Mediterranean diet (38%) was revealed among working adults of Turkestan city, which is associated with a high chance of having the metabolic syndrome and its components.

#### **Practical recommendations:**

1. For all patients with abdominal obesity ( $OT \geq 94$  cm in men,  $OT \geq 80$  cm in women) in primary health care the following measures are recommended:

1.1 To determine the whole blood viscosity on the basis of hematocrit and total blood plasma protein. At the level of total blood viscosity (at  $208 \text{ s}^{-1}$ )  $\geq 4,49$  cP and/or the level of total blood viscosity (at  $05 \text{ s}^{-1}$ )  $\geq 32,52$  cP active preventive measures are recommended to prevent the development of metabolic syndrome

1.2 It is also recommended to determine serum ferritin, soluble transferrin receptor and the transferrin /ferritin index for identification status of iron metabolism. In case of determination of high levels of ferritin  $\geq 78,10$  ng/ml, and the soluble transferrin receptor  $\geq 6,99$  mg/l and low level of transferrin/ferritin index  $\leq 2.92$  it is recommended to correct diet based on the principles of the Mediterranean diet.

2. Patients with prediabetes require a detailed analysis of general analysis of blood for the purpose of early detection of anemia, determination its nature and the subsequent correction.

3. For all patients with the metabolic syndrome it is recommended to determine the whole blood viscosity and parameters of iron metabolism for the prevention of complications of metabolic syndrome.