

УТВЕРЖДАЮ

Директор федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
член-корреспондент РАН, д.м.н.



Мокрышева Наталья Георгиевна

«09» сентября 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации
Щетининой Анны Олеговны на тему «Риск сердечно-сосудистой смерти у лиц с
сахарным диабетом 2 типа: результаты 15-летнего динамического наблюдения»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.19 - Эндокринология

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Щетининой А.О. «Риск сердечно-сосудистой смерти у лиц с сахарным диабетом 2 типа: результаты 15-летнего динамического наблюдения» посвящена актуальной в современной эндокринологии проблеме – изучению ассоциаций факторов риска сердечно-сосудистых (СС) заболеваний, потребления основных макронутриентов и продуктовых групп питания и некоторых молекулярно-генетических маркёров с шансом развития смерти от болезней системы кровообращения у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2). СД2 – это болезнь с высоким риском сердечно-сосудистых (СС) осложнений, которые являются ведущими причинами смерти людей с диабетом. Хорошо известно, что пациенты с СД2 очень неоднородны в отношении их СС риска. Более высокая распространенность традиционных факторов риска (ФР) СС заболеваний (пожилой возраст, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек) при СД2 лишь частично объясняет повышенный риск фатальных СС исходов. Значение этих факторов в прогнозе жизни у лиц с СД2 старше 45 лет изучено недостаточно, так как информация относительно их роли в старшей возрастной группе носит ограниченный и подчас противоречивый характер.

Влияние традиционных ФР с возрастом значительно снижается и может иметь гендерные различия. Избыточный риск СС смерти у лиц с диабетом частично объясняется «связанными с диабетом» факторами, такими как продолжительность диабета, гликемический контроль, вариабельность гликемии, наличие микрососудистых осложнений. Неоднозначны данные о значении пищевых компонентов в риске фатальных СС событий у лиц с СД2.

Таким образом, работа Щетининой А.О. направленная на изучение прогностической значимости различных ФР СС смерти у лиц с СД2 актуальна, своевременна и может иметь существенное как теоретическое, так и практическое значение и будет способствовать развитию персонализированной профилактической помощи.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Проведённое исследование выполнено в рамках тематики и плана научно-исследовательских работ Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые в России проведено комплексное изучение ФР фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц с СД2 в рамках когортного, проспективного исследования. Впервые в России определены ФР (социально-экономические, метаболические, образа жизни) СС смерти у лиц с СД2 в зависимости от информированности о заболевании (с впервые выявленным СД2 и с историей болезни). Показано, что прогноз дожития благоприятнее у женщин, чем у мужчин с СД2 и у мужчин и женщин с впервые выявленным СД2, по сравнению с лицами, осведомленными о СД2. У мужчин и женщин среднего и пожилого возраста, осведомленных об имеющемся у них СД2, шанс СС смерти повышается при увеличении возраста, САД, глюкозы плазмы натощак (ГПН), у курящих в

настоящее время vs некурящих; у не работающих vs работающих; у мужчин – при увеличении ЧСС/в мин., низкой физической активности, у одиноких vs женат/живет с партнером. У мужчин с впервые установленным СД2 - повышение возраста, ЧСС более 80/мин; у женщин – повышение возраста и ГПН ассоциировалось с повышенным риском развития СС смерти. Не зависимо от осведомлённости о наличие СД2, у мужчин ЧСС более 80 уд/мин. является ФР СС событий, с поправкой на известные вмешивающиеся факторы, такие как возраст, САД, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), физическая активность, курение, потребление алкоголя, концентрации общего холестерина (ОХС) и триглицеридов сыворотки крови; у женщин с СД2 – увеличение показателей глюкозы плазмы натощак.

Впервые показаны гендерные различия значения потребления пищевых компонентов в снижении риска фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц с СД2.

Впервые в России изучена ассоциация фатальных сердечно-сосудистых событий событий у лиц обоих полов с СД2 с полиморфизмами генов, для которых ранее показана связь с ИБС и МИ: rs11212617 гена *ATM*, rs 2464196 гена *HNF1A*. Обнаружена связь носительства гомозиготного генотипа GG (против AG rs 2464196) *HNF1A* у мужчин и гетерозиготного генотипа AC (против генотипов AA+CC rs 11212617) гена *ATM* с риском развития фатальных СС событий у лиц обоего пола с СД2.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты исследования позволяют выделить значимые метаболические и социально-экономические, некоторые молекулярно-генетические ФР смерти от БСК у лиц среднего и пожилого возраста с историей СД2 и при впервые выявленном диабете. Как для мужчин, так и для женщин, осведомленных о наличии у них СД2, выявлены следующие ФР СС смерти: повышение уровня ГПН, САД, семейный статус одинокого, для мужчин – низкая физическая активность, ЧСС более 80 уд/мин, недостаточное потребление фруктов и увеличение потребления куриных яиц; для женщин – возраст, курение в настоящее время, статус экономически неактивной, снижение потребления

пищевых волокон, увеличение потребления белого и снижение потребления черного хлеба. Для лиц обоих полов с впервые установленным СД2 определены следующие значимые факторы СС риска: возраст, для мужчин – повышение ЧСС (более 80 уд/мин), увеличение потребления молочных продуктов и недостаточное потребление орехов; для женщин – ГПН. Полученные результаты могут послужить основой для создания профилактических программ по профилактике ССЗ для лиц с СД2 среднего и пожилого возраста. Выявленные ассоциации семейного статуса одинокого, экономически неактивного с риском СС смерти указывают на необходимость включения психосоциальной поддержки в профилактические и терапевтические программы для лиц пожилого возраста с СД2. Обнаруженные ассоциации носительства гомозиготного генотипа GG rs 2464196 HNF1A у мужчин и гетерозиготного генотипа AC rs 11212617 ATM у лиц обоих полов с шансом развития фатальных СС событий подтвердили важность проведения поиска молекулярно-генетических маркеров у пациентов с СД2 для прогнозирования неблагоприятных клинических исходов.

Личный вклад автора

Автор принимал участие в разработке дизайна исследования. Автором проведен анализ литературы по теме диссертации. Анализ баз данных 843 человек с СД2, участие в сборе данных о случаях смерти, в т.ч. от БСК в наблюданной когорте лиц с СД2 и внесение этих сведений в базу данных. Проведен анализ и статистическая обработка материалов под руководством профессионального математика, научная интерпретация полученных результатов. Автором в соавторстве написаны, подготовлены и опубликованы статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены основные результаты исследовательской работы, осуществляла подготовку устных и постерных докладов. Вклад автора в проведение исследование представляется достаточным.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов, полученных в исследовании

Результаты диссертационной работы могут послужить основой для оптимизации подходов к персонифицированной оценке риска сердечно-сосудистой смерти у лиц с СД2.

Результаты внедрены в практическую работу «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН» и используются при консультативном приеме врачами терапевтами, эндокринологами и при стационарном лечении в терапевтическом и эндокринологическом отделениях клиники «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН», а также используются в образовательных программах ординатуры по специальностям терапия, эндокринология, в программах аспирантуры.

Печатные работы

По материалам диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ (одна из которых индексирована в базе данных Scopus «Российский кардиологический журнал», выпуск Эндокринология). Получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Содержание диссертации соответствует содержанию опубликованных работ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав основного текста (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 229 источника (из них 23 – отечественных и 211 – зарубежных авторов), содержит актуальные работы по теме диссертации. Работа содержит 12 рисунков и 37 таблиц.

Основные положения диссертационной работы А.О. Щетининой, результаты, выводы и практические рекомендации являются убедительными, что обусловлено дизайном исследования, достаточным количеством обследованных на базовом скрининге 843 человек и дальнейшем анализе данных 681 человек с СД2 и последующей регистрацией СС смерти за 15-летний период. Материалы и методы сформулированы четко, соответствуют целям и задачам исследования. Дизайн хорошо продуман и спланирован и представляет собой одноцентровое,

одновыборочное наблюдательное (обсервационное) проспективное 15-летнее исследование.

Использованы валидизированные опросники. Высококачественное проведение лабораторных исследований осуществлялось по протоколу международного проекта, что является свидетельством высокой достоверности результатов. Широкий спектр изучаемых предикторов, современный статистический анализ позволил А.О. Щетининой в своей диссертационной работе представить значимые факторы риска СС смерти у лиц с СД2 45-69 лет.

Положения, выносимые на защиту сформулированы четко. Результаты, выводы и рекомендации отвечают целям, задачам исследования, логично вытекают из полученных данных.

В целом, работа представляет собой завершенное диссертационное исследование, имеющее несомненное научно-практическое значение.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа оформлена в соответствии с критериями, которым должна отвечать диссертация на соискание ученой степени кандидата наук, написана автором самостоятельно, обладать внутренним единством. Разделы взаимосвязаны между собой. Принципиальных замечаний по оформлению работы нет.

Заключение

Диссертация Щетининой Анны Олеговны на тему «Риск сердечно-сосудистой смерти у лиц с сахарным диабетом 2 типа: результаты 15-летнего динамического наблюдения» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению и определению связей факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, питания и некоторых молекулярно-генетических маркёров с шансом развития смерти от болезней системы кровообращения у лиц с сахарным диабетом 2 типа, имеющей значение для развития эндокринологии. По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений, выводов, теоретической и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о

присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. от 21 апреля 2016г. N 335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Настоящий отзыв подготовлен доктором медицинских наук, профессором Галстян Гагиком Радиковичем. Диссертация и отзыв обсуждены на заседании Ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации «30» ноября 2021 г., протокол № 9.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением диабетической стопы,
и.о. заместителя директора Института диабета
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова 11
Тел.: 8(495)6682079, доб.5412
e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Г.Р. Галстян

Подпись д-ра мед. наук, профессора Галстян Г.Р. заверяю,

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
Тел.: (499) 124-34-22, доб.6718
E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru
сайт: <http://www.endocrincentr.ru>

Д.М.Н.

Л.К. Дзеранова

