

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Пинхасова Бориса Борисовича на диссертационную работу Винтер Дарьи Алексеевны «Фенотипы ожирения и кардиометаболические риски по данным когортного проспективного исследования», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология

Актуальность темы исследования

Начавшаяся в конце XX века в индустриально развитых странах эпидемия ожирения захватывает в настоящее время и развивающиеся страны. В России среди взрослого населения распространенность ожирения достигла 21,9 % у мужчин и 29,7 % у женщин. Лечебно-профилактические мероприятия, направленные на сдерживание роста распространенности ожирения, пока оказываются малоэффективными. Все это способствует повышению частоты ассоциированных с ожирением хронических неинфекционных заболеваний, на долю которых приходится большая часть инвалидизации и смертности работоспособного населения.

В литературе описана группа лиц с ожирением, которые более устойчивы к развитию метаболических нарушений, а также известно, что люди с ожирением не образуют единую однородную группу. В настоящее время этот феномен известен под названием «Metabolically healthy obesity», «метаболически здоровое ожирение» (МЗФО). Проблема актуальна тем, что на сегодняшний день отсутствует консенсус и единые критерии для определения МЗФО, что делает оценки его распространенности несколько затруднительными. Более того, данное обстоятельство вносит значительные трудности в изучение динамики различных фенотипов ожирения и определения кардиометаболических исходов у лиц с разными фенотипами ожирения. В связи с этим остается много вопросов о стратификации риска для этой группы, и на каком этапе необходимо проводить медицинское вмешательство для снижения метаболических и сердечно-сосудистых рисков, что подчеркивает важность изучения МЗФО с использованием

известных критериев и ассоциаций. Поэтому всестороннее изучение лиц с различными фенотипами ожирения и подробное описание этих фенотипов обуславливают высокую значимость данной работы. Тема изучения перехода от одного фенотипа к другому, а также их влияние на риск развития СД2 и инфаркта миокарда (ИМ), чему посвящена данная работа, несомненно является актуальной.

**Новизна научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Автором на современном методическом уровне изучена распространённость разных метаболических фенотипов ожирения и показано преобладание МНЗФО у лиц 45-69 лет. Выявлено снижение частоты МЗФО у женщин старше 55 лет ($p < 0,001$). Впервые в Сибири, на популяционном уровне изучены половозрастные характеристики частоты МЗФО у лиц 45-69 лет, обнаружено, что у женщин в отличие от мужчин, выше частота МЗФО и она снижается с возрастом. По результатам 12-летнего проспективного исследования показано, что метаболически здоровое ожирение является нестабильным фенотипом с прогрессированием метаболических нарушений как у мужчин в 67,3% случаев, так и у женщин в 57,3% (по критерию IDF, 2005) старше 45 лет. Впервые показаны гендерные различия в факторах риска, увеличивающих риск развития МНЗФО. У мужчин значимыми оказались возраст, физическая активность < 3 ч/неделю и глюкоза крови $\geq 6,1$ ммоль/л, у женщин уровень АД $\geq 130/85$ мм. рт. ст. Впервые в России по результатам проспективного когортного исследования проведено изучение кардиометаболических рисков, ассоциированных с разными фенотипами ожирения. Показано, что у женщин, независимо от типа ожирения, сопоставим риск развития новых случаев инфаркта миокарда. У лиц обоего пола с МЗФО (по всем изучаемым критериям), риск развития СД2 вдвое ниже, по сравнению с МНЗФО.

В целом, полученные данные открывают новые подходы в формировании групп риска и перспективы профилактических направлений направленных на коррекцию массы тела и развития МНЗФО.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения диссертационной работы Винтер Д.А., выводы и практические рекомендации обоснованы, так как исследование выполнено на достаточном количестве обследованных (n=3197) лиц, сформированных в рамках крупного международного проекта HAPIEE. В диссертационной работе изучались ключевые компоненты метаболического синдрома и сравнивались наиболее широко используемые в медицинском сообществе системы критериев выявления данного нарушения, оценена динамика фенотипов ожирения и проанализировано влияние разных фенотипов ожирения на риск развития таких важных заболеваний как СД 2 и ИМ.

Работа выполнена на хорошем методическом уровне, с использованием современных методов исследования. Проведен полноценный анализ данных по изучаемой проблеме. Адекватная статистическая обработка данных позволяет говорить об обоснованности и достоверности полученных результатов. Результаты исследования обобщены в четырех защищаемых научных положениях. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным целям и задачам. На основании полученных результатов даны практические рекомендации.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных, всероссийских и региональных конгрессах и конференциях с международным участием в виде устных и постерных докладов: на 4-м съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2016); на 2-й Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет – макро- и микрососудистые осложнения» (Москва, 2017); на 6-м съезде

терапевтов Сибири (Новосибирск, 2018); на 8-м Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019); на 9-й Межрегиональной научно-практической сессии молодых ученых по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний «Наука-практике» (Кемерово, 2019); на Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); на 3-й Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2019); на Конгрессе ESC 2020 «The Digital Experience» (Амстердам, 2020). Автор имеет 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Российской Федерации, из них 3 статьи индексируются в базах данных Web of Science и/или Scopus., которые в полной мере освещают основные положения диссертации. Все статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленной специальности.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному типу. Материалы диссертации представлены на 152 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 36 рисунками и 21 таблицей, которые систематизируют материал и облегчают восприятие проведенных обобщений.

Во введении подробно изложена актуальность исследования, четко формулируется цель и задачи, приводятся данные о научной новизне, теоретической и практической значимости, личном вкладе автора, а также представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Он является

достаточно объемным. Обзор дает довольно полное представление о современном состоянии исследований в данной области и наглядно свидетельствует о том, что диссертант ориентируется в современной литературе по рассматриваемым вопросам, на основании чего можно сделать вывод об актуальности тех исследований, которые проведены автором.

В главе «Материалы и методы» приводится подробная характеристика изучаемой выборки, подробно расписаны все этапы проведения исследования, дизайн исследования представлен в виде подробной схемы. Используемые автором методы современные, доступны, стандартизованы и информативны.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из подразделов, посвященных исследованиям по отдельным направлениям работы. Детально исследуется половозрастные особенности распространенности фенотипов ожирения; представлена подробная характеристика кардиометаболических факторов риска у лиц с различными фенотипами ожирения; проводится сравнительная оценка фенотипов ожирения по разным системам критериев выявляя преимущества и недостатки той или иной системы; отдельный интерес представляет глава посвященная роли и возможном вкладе социально-поведенческих факторов риска в развитие того или иного фенотипа ожирения и их роль в динамике их преимущественного изменения в направлении МНЗФО. Подразделы диссертационной работы посвященные риску развития инфаркта миокарда и СД 2 типа у лиц с метаболически здоровым фенотипом ожирения по данным проспективного исследования построены на основе различных статистических моделей отражают вклад того или иного фактора риска в прогрессирование изучаемых кардиометаболических нарушений, подтверждая, что их риск развития существенно выше МНЗФО.

Таким образом, тщательно проработанный материал с использованием адекватных методов обработки данных и их анализа, дал основания для

важных практических выводов, продемонстрировав преемственность научной новизны и практической значимости.

Глава «Обсуждение результатов исследования» написана отлично. В данной главе автор проводит полный анализ полученных данных с позиций современных знаний по изучаемой проблеме. Этот раздел диссертационной работы свидетельствует о способности автора к творческому мышлению, умению анализировать полученные результаты и их интерпретации. Логически выстроенное обсуждение полученных результатов отражено в заключении, а также выводах, которые последовательно и логично обобщают и отражают полученные результаты, на основании которых сформулированы практические рекомендации.

Практическая значимость полученных результатов исследования

Полученные в диссертационной работе результаты имеют важное значение для науки и практики. Автору удалось расширить представления о фенотипах ожирения и их ассоциации с риском развития, таких важных кардиоэндокринных заболеваний как ИМ и СД 2 типа.

Получены данные о распространенности фенотипов ожирения и показана отрицательная динамика трансформации МЗФО в МНЗФО по данным когортного проспективного исследования. Результаты и методология представленного исследования могут быть полезны при планировании и проведении проспективных эпидемиологических исследований для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Результаты исследования позволяют выделить значимые факторы риска перехода МЗФО в МНЗФО в течение 12 лет. Выявлены следующие факторы риска: у мужчин - возраст, физическая активность < 3 ч/неделю и глюкоза крови $\geq 6,1$ ммоль/л, у женщин - уровень АД $\geq 130/85$ мм. рт. ст.. Результаты исследования по выявлению модифицируемых факторов риска могут послужить теоретической основой для разработки профилактических

программ с целью предупреждения перехода из метаболически здорового фенотипа ожирения в метаболически нездоровый фенотип.

Полученные автором данные о комплексе метаболических факторов риска и социально-поведенческих факторах риска у лиц с ожирением в риск развития инфаркта миокарда и сахарного диабета 2 типа, таких как образование и МНЗФО по критериям NCEP ATR III, 2001 и IDF, 2005 дают основу для создания профилактических программ для снижения риска развития новых случаев инфаркта миокарда и сахарного диабета 2 типа.

Уровень внедрения результатов исследования

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс в отделе образования «НИИ ТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН», в научные исследования лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований, а также в клиническую практику клиники «НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН».

Основные результаты научно-исследовательской работы широко обсуждены на международных, всероссийских и региональных конгрессах и конференциях с международным участием в виде устных и постерных докладов.

Личное участие автора

Автором лично разработан план исследования, проведен обзор литературы по теме диссертации, проанализированы материалы исследования. Винтер Д.А. лично участвовала в сборе конечных точек – новые случаи СД2, выполнила анализ и научную интерпретацию полученных результатов. Совместно с математиком сформированы и выверены базы данных. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, индексированных в Scopus, в сборниках тезисов, где отражены результаты диссертации. Соответствие диссертационного исследования паспорту искомой специальности не вызывает сомнения.

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы.

По содержанию диссертации нет замечаний принципиального характера, вместе с тем, к работе имеется ряд вопросов, которые хотелось бы обсудить в плане дискуссии и некоторых уточнений:

1. Какая на Ваш взгляд система критериев наиболее точно отражает фенотип ожирения?
2. Почему МЗФО у женщин встречается чаще относительно мужчин? И чем Вы объясняете увеличение МНЗФО с возрастом?
3. Как Вы объясняете тот факт, что несмотря на большую частоту встречаемости АО у женщин у них достоверно ниже частота АГ и гипергликемии?
4. У какого количества пациентов с МЗФО и МНЗФО проводилась гипотензивная, липид- и сахароснижающая терапия? Какова была приверженность терапии и отразилось ли это на развитии ИМ и СД2?
5. Вы показали, что у женщин по всем изучаемым классификациям в группах МЗФО и МНЗФО шанс развития ИМ значимо не отличался. Можно ли ожидать увеличение ИМ у женщин с МНЗФО в более старшей возрастной группе?
6. Какие на Ваш взгляд факторы риска можно было бы в будущем включить в анализ для оценки ожирения и его фенотипов?

Вопросы не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Винтер Д.А. «Фенотипы ожирения и кардиометаболические риски по данным когортного проспективного исследования», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению распространенности, динамики метаболических фенотипов ожирения у мужчин и женщин 45–69 лет и рисков развития сахарного диабета 2 типа и инфаркта миокарда по данным когортного

перспективного исследования, что имеет важное теоретическое и практическое значение в эндокринологии.

Представленная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. От 11.09.2021 №1539), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор, Винтер Дарья Алексеевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.


Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник, лаборатории эндокринологии Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Федеральный Исследовательский Центр Фундаментальной и Трансляционной Медицины».

Доктор медицинских наук  Пинхасов Борис Борисович

Подпись доктора медицинских наук,
Ведущего научного сотрудника, лаборатории эндокринологии
Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения
«Федеральный Исследовательский Центр Фундаментальной и
Трансляционной Медицины».



Личную подпись 
Заверяю
Начальник отдела кадров 


Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной
медицины (ФИЦ ФТМ). Адрес: 630117, Российская Федерация, г.
Новосибирск, Нижняя Ельцовка, ул. Тимакова, 2, Тел.: (383) 274-95-21
e-mail: 3336651@frcftm.ru