

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующей кафедрой эндокринологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Моруговой Татьяны Вячеславовны по диссертации Барабановой Натальи Александровны на тему: «Роль адипокинов и остеопротегерина в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальностям 14.01.02 – Эндокринология, 14.01.05 - Кардиология

Актуальность выполненного исследования

Актуальность диссертационной работы Барабановой Натальи Александровны не вызывает сомнений.

Ежегодно число пациентов с сахарным диабетом 2 типа увеличивается, в связи с чем данную патологию все чаще называют эпидемией. Сахарный диабет 2 типа является не только медицинской, но и социальной проблемой, так как приводит к ухудшению качества жизни пациентов, их преждевременной инвалидизации и смертности. Наиболее частой причиной летального исхода больных сахарным диабетом 2 типа считают кардиоваскулярную патологию. Известно, что частота сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа выше, чем в общей популяции. Основным патогенетическим звеном поражения сердца и сосудов является атеросклероз, который у данной категории больных развивается раньше и быстрее прогрессирует, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Атеросклеротические изменения наблюдаются в коронарных, брахиоцефальных, почечных артериях и сосудах нижних конечностей. Развитию атеросклероза при сахарном диабете способствует множество факторов: дислипидемия, ожирение, хроническая

процессов атерогенеза и развитии сердечной недостаточности, несмотря на то, что практически вся популяция больных сахарным диабетом 2 типа имеет избыточную массу тела и ожирение, являющимся модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска. Важная роль в прогрессировании сердечной недостаточности отводится повышению провоспалительных цитокинов, особенно ФНО-а. Установлено, что их конечный биологический эффект является результатом взаимодействия с рецептором. Поэтому изучению связи остеопротегерина, являющегося рецептором ФНО-а с развитием сердечно-сосудистых осложнений, в том числе при сахарном диабете посвящено достаточно много исследований. Несмотря на повышенный интерес к этому показателю как к биомаркеру сердечно-сосудистого риска, механизм действия остеопротегрина недостаточно ясен: является ли показатель прогностическим фактором или, напротив, антисклеропротектором.

В связи с вышеизложенным, диссертация Барабановой Натальи Александровны, посвященная изучению роли адипокинов жировой ткани и остеопротегерина в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа представляется чрезвычайно актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна работы не вызывает сомнения. Автором впервые проведено комплексное исследование кардиогемодинамических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа, ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. Изучено содержание в крови адипокинов жировой ткани (резистина и лептина), а также остеопротегерина и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). Выявленная взаимосвязь остеопротегерина и лептина с показателями липидного обмена, а также положительная корреляция этих показателей с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий позволили обосновано сделать вывод о

влиянии этих показателей на развитие и прогрессирование атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Несомненно, практическую ценность представляют данные о роли лептина и остеопротегерина в ремоделировании левого желудочка и участии этих показателей в формировании диастолической дисфункции левого желудочка. Показана возможность использования NT-proBNP для скрининговой диагностики хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом. Установлено, что уровень остеопротегерина может являться прогностическим фактором инсулинерезистентности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Все положения, выводы и практические рекомендации, сформированные в диссертации, научно обоснованы.

Диссертационное исследование Барабановой Н.А. проведено на достаточном клиническом материале: автором обследовано 100 человек, 60 из которых составили больные сахарным диабетом 2 типа и 40 контрольная группа, которая корректно разделена на 2 подгруппы молодого (20-25 лет) и среднего (45-65 лет). В дизайне исследования представлены критерии включения и исключения. Использованы современные и информативные лабораторно-инструментальные методы исследования: липидный спектр, исследование иммунореактивного инсулина (ИРИ), индекса инсулинерезистентности (HOMA-IR), содержание лептина, резистина, остеопротегерина, NT-proBNP. Определялась скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD. Всем больным сахарным диабетом 2 типа выполнялось эхокардиографическое обследование и УЗДГ сонных артерий. Методики, использованные в диссертационной работе адекватны поставленным задачам.

Для статистической обработки результатов исследования автором были

использованы методы описательной статистики, параметрического и непараметрического анализа сравнения независимых групп (U – критерий Манна-Уитни-Вилкоксона), корреляционный анализ, однофакторный дисперсионный анализ, критерий χ^2 , регрессионный анализ. Достаточный объем исследования (100 человек) с применением с применением современных диагностических методик и адекватных методов статистической обработки позволяет считать полученные диссертантом данные и выводы вполне обоснованными и достоверными.

Выводы отражают основные результаты диссертации, объективны, обоснованы, представлены материалом и данными статистической обработки с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Впервые на популяции больных сахарным диабетом 2 типа с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью изучены адипокины лептин и резистин, а также остеопротегерин и NT-proBNP и установлено участие лептина и остеопротегерина в ремоделировании левого желудочка и формировании диастолической дисфункции, тем самым доказана возможность использовать эти показатели в качестве маркеров развития сердечной недостаточности и атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа. Уточнена роль NT-proBNP в качестве предиктора сердечной недостаточности возможность использовать этот показатель в качестве скринингового на этапах диагностики диастолической дисфункции миокарда. На основании полученных данных определения лептина, остеопротегерина и NT-proBNP представляется возможным формирование группы риска по сердечной недостаточности среди пациентов сахарного диабета 2 типа, нуждающихся в дообследовании и определения плана реабилитационных мероприятий. Результаты исследования внедрены в практическую работу эндокринологических отделений №1 и №2 ГБУЗ СО

«Самарская городская больница №6», ООО «Центр «Диабет» г.Самара, а также используются в учебном процессе на кафедре эндокринологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Результаты диссертационного исследования могут применяться в работе эндокринологов, кардиологов и врачей общей практики.

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана традиционным образом: содержит введение, обзор литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 4 главы, посвященные результатам собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Содержание диссертации изложено на 118 страницах машинописного текста, диссертация иллюстрирована 39 таблицами, 11 рисунками. Библиографический список состоит из 213 источников, из которых отечественных – 69, иностранных - 144.

Раздел «Введение» обосновывает актуальность темы и формулирует цель и задачи исследования.

Обзор литературы состоит из 4 подглав: в первой представлены данные эпидемиологии и этиологии сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 го типа, во второй – обобщены современные научные сведения об использовании биомаркеров крови в диагностике и определении риска сердечно-сосудистой патологии и ее исходов. В третьей и четвертой раскрыта роль остеопротегерина и значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида при хронической сердечной недостаточности.

В главе «Материалы и методы исследования» автор приводит характеристику групп обследованных и описание методов обследования и статистической обработки, использованных в диссертационной работе. Всего обследовано 100 человек, 60 из которых составили больные сахарным диабетом 2 типа, 40 человек вошли в контрольную группу.

Количество обследованных пациентов, современные диагностические методики и тщательная статистическая обработка материала с использованием различных параметрических и непараметрических критериев позволяет считать полученные результаты убедительными и достоверными.

В главе 3 подробно представлены результаты проведенных исследований.

Автором подтверждено наличие инсулинерезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В результате проведенного исследования было продемонстрировано, что нарастание функционального класса ХСН у больных СД 2 типа ассоциируется с ухудшением компенсации углеводного обмена (происходит повышение гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы крови и индекса инсулинерезистентности НОМА-IR).

На атерогенность дислипидемии оказывает влияние декомпенсация сахарного диабета 2 типа, ожирение II-III степени и снижение фильтрационной способности почек менее 60 мл/мин.

При сахарном диабете 2 типа выявлено повышение резистина, лептина и остеопротегерина в сыворотке крови. Автор относит резистин к факторам, характеризующим инсулинерезистентность. Содержание лептина увеличивается пропорционально ИМТ, как у мужчин, так и у женщин с сахарным диабетом 2 типа. В результате регрессионного анализа показана роль остеопротегерина как прогностического фактора развития инсулинерезистентности у больных СД 2 типа, наряду с такими предикторами как ИМТ, гликированный гемоглобин и резистин. Отмечено, что хроническая болезнь почек 3 стадии сопровождается достоверно более высоким уровнем остеопротегерина, чем хроническая болезнь почек 1-2 стадии и ее отсутствие. Повышение лептина и остеопротегерина является предиктором высокого риска развития атеросклероза, что подтверждается

достоверной корреляцией этих показателей с липидным спектром и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий.

Автором показано, что хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа характеризуется нарушениями диастолической функции при сохраненной сократительной способности миокарда левого желудочка. У всех обследованных выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка, при этом концентрическая и эксцентрическая гипертрофия левого желудочка встречались с одинаковой частотой. Лептин и остеопротегерин принимают участие в ремоделировании миокарда, о чем свидетельствуют ассоциации лептина и остеопротегерина с эхокардиографическими показателями.

Обнаружено повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа. Выявлена отрицательная корреляция NT-proBNP с фракцией выброса левого желудочка, что свидетельствует о значимости этого показателя для диагностики ХСН. Использование NT-proBNP в качестве маркера тяжести ХСН у больных СД 2 типа ограничено в связи с влиянием уровня гликемии на этот показатель, отсутствием взаимосвязи с результатами 6-минутного теста и выраженностью диастолической дисфункции.

В обсуждении полученных результатов проведен подробный анализ собственных результатов и сравнение их с данными современных отечественных и зарубежных работ.

Выводы диссертационного исследования Барабановой Н.А. и практические рекомендации обоснованы представленным материалом, данными статистической обработки и соответствуют поставленным задачам.

В результате анализа диссертационного исследования хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Была ли выявлена сердечная недостаточность у лиц II контрольной группы в возрасте 45-65 лет, и если да, то какой тип

преобладал? Была ли диастолическая дисфункция у лиц данной группы?

2. Биомаркером какого типа сердечной недостаточности является остеопротегерин?
3. Биомаркером какого типа сердечной недостаточности является N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида? Почему его нельзя использовать в качестве маркера тяжести хронической сердечной недостаточности?
4. Учитывали ли вы при статистической обработке прием обследованными пациентами сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов ДПП-4, учитывая метаболизм мозгового натрийуретического пептида?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

В автореферате полностью отражены основные положения и выводы диссертационного исследования.

Результаты работы достаточно полно представлены в 11 работах, 4 из которых опубликованы в научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

По результатам исследования оформлено рационализаторское предложение под названием «Оптимизация диагностики атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа», получено удостоверение №291 от 03.06.2014г.

Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа Барабановой Натальи Александровны на тему: «Роль адипокинов и остеопротегерина в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных

сахарным диабетом 2 типа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – Эндокринология, 14.01.05 - Кардиология является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи современной эндокринологии и кардиологии по выявлению биомаркеров атеросклероза.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Барабановой Натальи Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.01.05 - кардиология.

Официальный оппонент

заведующая кафедрой эндокринологии
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Башкирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор

Моругова Татьяна Вячеславовна

450000, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г.Уфа,
ул. Ленина, 3, (347) 2721160, e-mail: rectorat@bashgmu.ru