

АННОТАЦИЯ

диссертационный работы Айдарбековой Дильбар Нургуалиевны на тему «**Динамика показателей метаболического синдрома и их связь с генетическими предикторами и уровнем комплаентности**» представленной на соискание степени доктора по философии (PhD) по образовательной программе 8D10110-«Медицина»

Актуальность исследования:

Метаболический синдром представляет собой серьезную медицинскую проблему, широко распространенную во всем мире и повышающую риск сердечно-сосудистых заболеваний. На его развитие влияют как генетические факторы, так и неправильное питание, малоподвижный образ жизни и избыточный вес.

Эффективное ведение метаболического синдрома требует изменения образа жизни и регулярного приема лекарственных средств. Соблюдение режима лечения играет решающую роль в профилактике осложнений и улучшении результатов лечения.

В настоящее время к основным механизмам, которые, как считается, способствуют развитию метаболического синдрома, относятся инсулинорезистентность, дисфункция жировой ткани, хроническое воспаление, эндокринные и иммунные нарушения, а также генетические факторы. Кроме того, распространению заболевания способствуют изменения окружающей среды, западный стиль питания и снижение физической активности.

Благодаря достижениям в области молекулярной генетики было выявлено множество генов, связанных с артериальной гипертензией, нарушениями липидного обмена, инсулинорезистентностью, воспалительными процессами и ожирением. Поэтому всестороннее изучение генетических детерминант метаболического синдрома, генов-кандидатов и их полиморфизмов актуально для повышения эффективности индивидуальной профилактики и лечения и составляет научную основу данной диссертации.

Цель исследования:

Проанализировать влияние генетических предикторов и приверженности лечению на динамику клинических и метаболических показателей у лиц с метаболическим синдромом в ходе 10-летнего проспективного исследования.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику клинических и метаболических показателей у лиц с метаболическим синдромом в ходе 10-летнего проспективного исследования.
2. Валидировать казахстанскую версию опросника MMAS-8, который определяет уровень приверженности лечению. Изучить влияние приверженности лечению на динамику клинико-метаболических показателей у пациентов с метаболическим синдромом.
3. Проанализировать взаимосвязь между генетическими предикторами и соблюдением режима приема лекарств в контексте динамики клинических и метаболических показателей у лиц с метаболическим синдромом, а также разработать профилактические рекомендации.

Научная новизна исследования:

Впервые в Туркестанском крае в рамках 10-летнего проспективного исследования была проанализирована связь между генетическими предикторами и приверженностью лечению с динамикой клинических и метаболических показателей.

Теоретическая значимость исследования:

Результаты исследования способствуют более глубокому пониманию многофакторной природы метаболического синдрома, научно систематизируя взаимосвязь его антропометрических, клинических, генетических детерминант и показателей приверженности лечению. Артериальное давление и окружность талии были определены как ведущие независимые прогностические показатели МС, что проясняет ключевые механизмы регуляции обмена веществ.

Анализ анкеты MMAS-8 показал, что приверженность лечению состоит из двух основных компонентов: забывчивости и поведенческих трудностей. Это позволяет проводить научно обоснованную дифференциацию когнитивных и поведенческих аспектов поведения пациентов.

Анализ генов FTO-1 и IRS-1 показал, что они не оказывают значимого влияния на метаболические показатели в исследуемой популяции. Этот результат дает основания для переоценки роли генетических факторов и подчеркивает важность факторов окружающей среды и физиологических факторов. В целом, данная работа вносит научный вклад в создание комплексной концептуальной модели, объясняющей этиологию метаболического синдрома.

Практическое значение исследования:

Результаты исследования позволяют разработать конкретные рекомендации для применения в клинической практике. Усиление рутинного мониторинга артериального давления и окружности талии позволяет выявлять метаболический синдром (МС) на ранних стадиях и обеспечивает эффективный контроль за лицами из группы высокого риска.

Изменение рациона питания, ограничение потребления соли и повышение физической активности способствуют повышению эффективности профилактических программ.

Использование анкеты MMAS-8 позволяет повысить качество оценки приверженности лекарственной терапии. Обучение медицинских работников правильной интерпретации анкеты и индивидуальная работа с пациентами помогают предотвратить снижение приверженности.

Результаты исследования могут служить практической основой для разработки и совершенствования национальных программ, направленных на профилактику метаболического синдрома.

Публикация диссертации:

В научных изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в науке и высшем образовании Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан – 1 статья; 2 статьи в изданиях, индексируемых в Web of Science или Scopus; 5 тезисов в материалах зарубежных конференций; получено 2 свидетельства об авторском праве.

Рекомендации по итогам защиты диссертации:

1. Усилить регулярный мониторинг артериального давления и окружности талии в целях профилактики и лечения метаболического синдрома, поскольку эти показатели являются основными независимыми прогностическими факторами МС. Соответственно, рекомендуется расширить программы раннего скрининга на уровне первичной медицинской помощи и обеспечить динамический мониторинг групп высокого риска. Важно усилить профилактические меры, направленные на изменение образа жизни, и проводить комплексный скрининг для выявления ранних стадий МС, поскольку заболевание может развиваться даже у лиц, у которых отсутствует какой-либо компонент или присутствует только один. Хотя прямая связь между метаболизмом глюкозы и развитием МС не установлена, его связь с кардиометаболическими рисками требует постоянного регулярного мониторинга в группах высокого риска.

2. Рекомендуется широкое использование в клинической практике опросника MMAS-8, поскольку исследование показало, что он является надежным и воспроизводимым инструментом для оценки приверженности лекарственной терапии. Важно внедрить специализированные программы обучения для медицинских работников, чтобы обеспечить правильную интерпретацию результатов анкеты. Для повышения приверженности лечению следует проводить индивидуальные консультации с пациентами с учетом ключевых факторов, таких как забывчивость и трудности с приемом лекарств. Кроме того, исходя из двухфакторной структуры опросника MMAS-8 (нарушения памяти и поведенческие проблемы), целесообразно разрабатывать индивидуализированные профилактические меры, ориентированные на поведенческие особенности пациентов.

3. Рутинный скрининг генов FTO-1 и IRS-1 не рекомендуется для изучения генетических факторов и оценки их клинической значимости, поскольку в ходе исследований не было выявлено существенного влияния на показатели обмена веществ. Однако необходимо продолжить изучение потенциальной роли генотипов у различных этнических групп и в крупных популяциях. В клинической практике рекомендуется отдавать приоритет модифицируемым факторам образа жизни и физиологическим маркерам, а не генетическим маркерам. Кроме того, важно уменьшить количество заблуждений о генетическом детерминизме в обществе и объяснить, что состояние здоровья в значительной степени зависит от образа жизни.

Материалы и методы исследования:

Дизайн исследования — проспективное когортное исследование.

В исследование было включено 552 участника. Исследование проводилось среди жителей города Туркестан. Из них 21,2% составляли мужчины и 78,8% — женщины. Каждый участник исследования подписал форму информированного согласия, давая свое согласие на участие.

Тип выборки — целенаправленная неслучайная выборка. Основным критерием отбора участников было то, что эти пациенты проходили лечение в Клинико-диагностическом центре Международного казахско-тюркского университета имени Ходжи Ахмеда Ясави 10 годами ранее (в период с 2012 по 2014 год) считалось проведенным, а исследовательский проект, который включал данные 938 пациентов, проживающих в городе Туркестан, и финансировался нынешним Министерством образования и науки Республики Казахстан в период с 2012 по 2014 гг., (государственная регистрация № 0112РК00154, код G-2012) является его продолжением. Соответственно, данное исследование является продолжением грантового исследовательского проекта Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан на 2023–2025 гг. в рамках грантового финансирования проекта «Изучение генетических аспектов питания, образа жизни и комплаентности пациентов с метаболическим синдромом в 10-летнем проспективном исследовании». (номер проекта

AP19676909) было рассмотрено комитетом по этике и проведено в соответствии с биоэтическими требованиями.

Из 938 пациентов, участвовавших в исследовании в 2012–2014 гг., 56 умерли, 130 переехали в другие страны и города, а 200 вышли из исследования. Остальные 552 респондента участвовали в исследовании с 2023 по 2025 год.

Критерии включения: жители, зарегистрированные в старом реестре данных (2012–2014 гг.) Клинико-диагностического центра Международного казахско-тюркского университета имени Ходжа Ахмеда Ясави. Критерии исключения: участники, которые переехали или не дали согласия на повторное участие в исследовании.

Общие клинико-исследовательские методы: анкетирование (анкета MMAS-8), антропометрические измерения; лабораторные методы: уровень глюкозы натощак, 2-часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ), уровень глюкозы в венозной крови, гликированный гемоглобин, триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также генетические исследования (rs9939609 (T > A) в FTO и rs2943641 (C > T) вблизи IRS-1). Биохимические анализы проводились на приборе Roche Cobas Integra 400 (Базель, Швейцария) определялись на биохимическом анализаторе Cobas Integra-400. Указанные лабораторные анализы проводились в лаборатории Клинико-диагностического центра Международного казахско-тюркского университета имени Ходжа Ахмеда Ясави. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием лицензионных версий программных пакетов SPSS 29.0, STATA, Python и MATLAB.

Результаты исследования:

Результаты исследования, представленные в главе I, показали, что показатели метаболического синдрома (МС) со временем демонстрируют неблагоприятную динамику. В то время как на исходном этапе компоненты метаболического синдрома были выявлены у 66% участников, частота новых случаев в течение периода наблюдения составила 40,3%. Кроме того, у примерно 15% участников было выявлено четыре и более компонентов метаболического синдрома, что свидетельствует о высоком кардиометаболическом риске.

У 68,4% участников количество компонентов МС увеличилось, у 26,5% осталось неизменным, и лишь у 5,1% их количество уменьшилось. Примечательно, что значительное увеличение количества компонентов у лиц, имевших два компонента на исходном уровне, указывало на высокую склонность этой группы к развитию метаболического синдрома.

Хотя возраст являлся надежным фактором развития метаболического синдрома (МС), статистической значимости по полу выявлено не было. Риск МС был тесно связан с увеличением количества компонентов на исходном уровне, особенно с повышенным артериальным давлением и увеличенной окружностью талии.

На исходном уровне большинство исследуемых параметров были выше у участников, у которых в период наблюдения развился МС. Кроме того, в ходе наблюдения ухудшение всех показателей, за исключением уровней ЛПВП и глюкозы, было связано с более высоким риском развития МС.

Анализ многомерной логистической регрессии показал, что модель, включающая артериальное давление и окружность талии, обладала наибольшей прогностической способностью (AUC = 0,76) по сравнению с показателями (AUC = 0,72) и количеством (AUC = 0,71) компонентов метаболического синдрома, превосходя модели, основанные на компонентах МС (AUC = 0,72) и их количестве (AUC = 0,71). Полученные результаты свидетельствуют о том, что артериальное давление и окружность талии являются ключевыми независимыми маркерами для раннего прогнозирования метаболического синдрома, и подчеркивают важность их регулярного мониторинга.

В исследовании, проведенном в главе II, было распространено 460 анкет среди пациентов с артериальной гипертензией, из которых 400 были полностью заполнены (доля ответивших составила 87 %). Участники на 68,5 % состояли из женщин, 98 % были жителями города Туркестан. Возрастной диапазон составлял 27–78 лет, средний возраст — 54 года. 51,75 % респондентов имели степень бакалавра, а 24,75 % — более высокий уровень образования. 58,5% участников имели оплачиваемую работу, а примерно четверть были пенсионерами. Кроме того, 89,5% сообщили, что не курят, и примерно 79% — что не употребляют алкоголь.

Психометрический анализ анкеты MMAS-8 показал, что ее внутренняя согласованность и надежность были удовлетворительными. Наивысшая корреляция между отдельным пунктом и общим результатом была обнаружена для вопроса 8 ($r = 0,72$; α Кронбаха = 0,84), что указывает на сильную связь с общей приверженностью. Хотя вопрос 5 имел самую низкую корреляцию, это не оказало негативного влияния на общую надежность шкалы. Общий коэффициент α Кронбаха составил 0,76.

Надежность повторного тестирования оценивалась у 100 участников с интервалом в две недели, в результате чего был получен коэффициент ICC равный 0,99, что свидетельствует о

высокой временной стабильности и надежности опроса. Анализ ANOVA подтвердил, что пункты MMAS-8 измеряют единое понятие.

Подтверждающий факторный анализ (CFA), проведенный для оценки факторной структуры, показал неудовлетворительные индексы соответствия для однофакторной модели (RMSEA = 0,079; NNFI = 0,901; CFI = 0,781), что указывает на плохую согласованность между гипотетической моделью и эмпирическими данными. Эксплораторный факторный анализ (EFA) выявил два латентных фактора с собственными значениями, превышающими 1. Первый фактор включал пункты 1, 2, 5 и 8, которые были связаны с забыванием о приеме лекарств, в то время как второй фактор характеризовался пунктом 7, описывающим трудности с ежедневным приемом лекарств. Это указывает на то, что анкета MMAS-8 имеет многогранную структуру и охватывает различные поведенческие аспекты при оценке приверженности лечению.

Результаты десятилетнего динамического исследования, охватывающего период 2014–2024 гг. и проведенного в соответствии с главой III, позволили провести комплексную оценку влияния генов FTO-1 и IRS-1 на метаболические и антропометрические показатели. Общий размер выборки для гена FTO-1 составил 197 респондентов ($n=197$), а для гена IRS-1 — 195 участников ($n=195$). Генотипы, идентифицированные для обоих генов (FTO-1: AA, TA, TT; IRS-1: CC, CT, TT), и не было выявлено статистически значимых различий при сравнении с социально-демографическими переменными, что свидетельствует о однородности исходных характеристик генотипических групп.

Сравнение клинических и лабораторных показателей (липидный профиль, гликемические показатели, артериальное давление и антропометрические показатели) для гена FTO-1 также не выявило статистически значимых различий между генотипами AA, TA и TT. Аналогичные результаты были получены для гена IRS-1: генотипы CC, CT и TT демонстрировали однородный профиль клинико-метаболических показателей.

Непараметрический дисперсионный анализ, проведенный с использованием метода ART (Aligned Ranks Transformation), показал, что основной эффект генотипа FTO-1 был статистически незначимым для всех исследуемых параметров ($p > 0,20$). Кроме того, взаимодействие FTO-1 \times Время также не было значимым ($p > 0,55$), что указывает на то, что временные изменения метаболических и антропометрических параметров носили схожий характер во всех генотипических группах. Однако влияние времени было значимым: общий холестерин ($p < 0,001$), глюкоза натощак ($p < 0,001$) и глюкоза после завтрака ($p < 0,001$) демонстрировали значимые изменения во времени. 001), липопротеинов высокой плотности ($p < 0,001$), липопротеинов низкой плотности ($p=0,004$), окружности талии ($p=0,006$) и индекса массы тела ($p=0,029$).

Пост-хок анализ по Уилкоксоу показал, что общий холестерин, глюкоза натощак, ЛПВП, ЛПНП, окружность талии и индекс массы тела достоверно изменялись с течением времени во всех генотипах гена FTO-1 (AA, TA, TT) ($p < 0,001$). 001). Постпрандиальная глюкоза изменялась только в группах TA ($p=0,001$) и TT ($p=0,005$) и не была значимой в группе AA ($p=0,107$). Изменения систолического и диастолического артериального давления наблюдались только у генотипа TT (САД: $p < 0,001$; ДАД: $p=0,001$), однако из-за отсутствия взаимодействия «генотип \times время» эти различия были расценены как внутригрупповая вариация.

Анализ гена IRS-1 с помощью метода ART также показал, что основной эффект генотипа не был статистически значимым ($p = 0,21–0,93$), и взаимодействия между генотипом и временем обнаружено не было ($p = 0,55–0,95$). Фактор времени был значимо связан с общим холестерином ($p < 0,001$), глюкозой натощак ($p < 0,001$), тестом на толерантность к глюкозе ($p < 0,001$), ЛПВП ($p < 0,001$), ЛПНП ($p = 0,004$), окружностью талии ($p = 0, 0,006$) и масса тела ($p = 0,029$) с течением времени. Пост-хок анализы показали, что липидные, глюкозные и антропометрические параметры значительно изменились между моментом времени 1 и моментом времени 2 во всех генотипах IRS-1 ($p < 0,001–0,004$), однако эти изменения были одинаковыми для всех генотипов, что подтверждает отсутствие генетического эффекта.

В целом полученные результаты демонстрируют, что гены FTO-1 и IRS-1 не влияют ни на исходные уровни, ни на 10-летнюю динамику метаболических и антропометрических параметров в исследуемой популяции. Все основные изменения метаболического профиля, показателей глюкозы, липидного обмена и антропометрических параметров объясняются влиянием временного фактора. Таким образом, результаты исследования убедительно демонстрируют, что генотипы FTO-1 и IRS-1 не играют значимой роли в качестве модераторов метаболических изменений, а фактор времени является ключевым детерминантом долгосрочной динамики.

Выводы:

1. Результаты, полученные по первой задаче нашего исследования, показали, что МС развился у 40 % пациентов в течение 10-летнего периода наблюдения. Основными

независимыми факторами, влияющими на развитие МС, были высокое артериальное давление и большой окружность талии. Эти параметры были определены как важные маркеры для прогнозирования риска развития МС. Кроме того, хотя развитие МС изначально чаще наблюдалось у лиц с двумя компонентами, начало МС также регистрировалось у респондентов с одним или нулевым количеством компонентов. Однако такие показатели, как уровень глюкозы и инсулинорезистентность, не были связаны с развитием МС.

2. Результаты оценки надежности опросника MMAS-8 для нашей второй цели показали, что инструмент обладает достаточной психометрической стабильностью для определения приверженности лечению. Корреляции между пунктами и общим баллом, коэффициенты альфа Кронбаха и значения ICC подтвердили внутреннюю и временную надежность опросника. Структурный анализ (CFA, EFA) выявил двухфакторную структуру инструмента, что свидетельствует о том, что он охватывает различные аспекты приверженности, такие как забывание о приеме лекарств и трудности с их приемом.

3. В рамках третьей задачи было изучено влияние генов FTO-1 и IRS-1 на метаболические и антропометрические показатели. Полученные результаты показали, что эти генотипы не оказывали статистически значимого влияния ни на исходные уровни показателей, ни на их временную динамику. Изменения метаболического профиля были связаны в первую очередь с фактором времени, при этом значимых различий между генотипическими группами не наблюдалось. Кроме того, результаты теста χ^2 не выявили значимых различий между аллелями генов FTO-1 и IRS-1 и баллами по анкете MMAS-8.