

РЕЦЕНЗИЯ

От

Проф. д-р Веселка Дулева, дм

Началник Отдел "Храни и хранене"

Национален център по общественото здраве и анализи

ОТНОСНО: дисертационен труд на д-р Мария Георгиева Николова, докторант на самостоятелна подготовка към Катедра „Хигиена, Медицинска Екология и Хранене“, Медицински Университет - София на тема „Проучване на серумните нива на 25(ОН) витамин D при лица със затлъстяване и наднормено тегло и връзката с хранителния прием, антропометрични и метаболитни показатели“ за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ по докторска програма „Хранене и диететика“ по област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1 „Медицина“.

Д-р Мария Николова е завършила медицина през 2004 г. в Медицински Университет – София, като в периода 2001 – 2002 г. се е обучавала в Медицински Университет – Виена, Австрия. Специализира „Хранене и диететика“ в МУ – София и от 2008 г. е с призната медицинска специалност по „Хранене и диететика“.

От 2005 г. до настоящия момент д-р Николова е асистент, старши и главен асистент в Катедра „Хигиена, Медицинска Екология и Хранене“ към МУ – София. Д-р Николова обучава студенти по медицина, дентална медицина, фармация, стажант-лекари по Хигиена, медицинска екология и хранене. Води следдипломното обучение на специализанти по „Хранене и Диететика“ и курсове за следдипломна квалификация по същата специалност. От 2006 г. тя е гост – лектор на организирани пациентски срещи от фондация „Жени без остеопороза“.

Научните ѝ интереси са свързани с проблемите на затлъстяването и съпътстващите заболявания. Притежава сертификат за лечение на затлъстяването. Разработва индивидуални хранителни режими на пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата, болестите на жлъчно-чернодробната система, лечебни планове след оперативни интервенции.

Д-р Николова е провела редица национални и международни обучения за повишаване на квалификацията си. По съществени от тях са в следните области: Диагностика и лечение на затлъстяването, Съвременни подходи в диагностика и лечение на метаболитните заболявания, Специализация по клинично хранене в Мастрихт, Холандия, Live Long Learning – обучение по клинично хранене към ESPEN-курсове във Флоренция и в Италия Ница, Франция, Специализация по клинично хранене във Варшава, Полша.

Д-р Мария Николова е член на Българско дружество по хранене и диететика, Българско дружество по ендокринология (БДЕ), Българска диабетна асоциация (БДА), Българско дружество по ентерално и парентерално хранене (BULSPEN), Европейско дружество по ентерално и парентерално хранене (ESPEN), Българска асоциация за

изучаване на затлъстяването и съпътстващите го заболявания (BASORD), Българско дружество по остеопороза и остеоартроза.

Д-р Николова е с добра езикова подготовка, владее английски, немски и руски език.

Темата на представения за рецензия дисертационен труд „Проучване на серумните нива на 25(ОН) витамин D при лица със затлъстяване и наднормено тегло и връзката с хранителния прием, антропометрични и метаболитни показатели” е актуална и практически значима.

В последните години освен епидемиите от затлъстяване и диабет, глобален проблем са и съпътстващите ги микродефицитни състояния (прояви на малнутриция), каквито са недостатъчността и дефицитът на Витамин D. Дефицитът и недостатъчността на витамин D се считат за един от най-широко разпространените понастоящем хранителни дефицити, като особено рискови са лицата с наднормено телесно тегло и затлъстяване и съпътстващите ги неблагоприятни метаболитни, фенотипни изяви, като инсулинова резистентност, захарен диабет тип 2, сърдечно-съдови заболявания. Изследванията показват, че в Европа от 50 до 70% от възрастното население е с неадекватен статус на витамин D, а в България с дефицит на витамин D са 21.3 % и с недостатъчност 54.5 % от възрастните. Тежкия дефицит на витамин D е 3 пъти по-чест сред лицата с наднормено телесно тегло (свръхтегло и затлъстяване). Безспорно наднорменото тегло е фактор обуславящ дефицита на витамин D, като все още не са изяснени механизмите, по които то се реализира (секвестриране на витамин D в мастната тъкан; обемно разреждане на циркулиращия витамин D, ефекти на негативната обратна връзка от завишените нива на 1,25(ОН)2D; недостатъчно излагане на слънце), както и до колко неадекватните нива на витамин D допринасят за развитието на затлъстяването. Нееднозначен и недостатъчно проучен е ефекта на различните типове мастна маса (висцерална и подкожна) върху витамин D статуса, както и до колко ниските нива на витамин D опосредстват появата на саркопения при затлъстяване. Неизяснено е какъв е хранителния прием на витамин D при лица със свръхтегло и връзката му с витамин D статуса им. Налице е необходимост от изработване на лесни и достъпни практически препоръки за оценка на рисковите лица за дефицит на витамин D, в допълнение към ИТМ.

Дисертационният труд включва 198 страници, обособени в отделни части: въведение (2 стр.), литературен обзор (35 стр.), цел и задачи (1 стр.), дизайн, материали и методи (2 стр.), резултати (100 стр.) и обсъждане (17 стр.), изводи (1 стр.), клиничен алгоритъм за откриване на високорисковите за дефицит на витамин D лица (2 стр.) приноси (1 стр.), заключение (1 стр.) приноси (1 стр.) библиография (15 стр.), списък с публикации и научни доклади във връзка с дисертационния труд (1 стр.).

Материалът е онагледен с 18 фигури и 60 таблици. Библиографската справка включва 363 източника - 16 на български и 347 на английски.

Публикациите във връзка с дисертационния труд са 4 броя, от които 2 са на английски език, като една от тях е с импакт фактор (IF - 0,251). Представени са 4 участия в научни форуми, три от които са в международни конференции.

Дисертационният труд на Д-р Мария Николова е написан компетентно и изчерпателно. Проличава доброто владение на проблематиката от страна на дисертанта. Структурата на работата е във формат на дисертационен труд.

Литературният обзор е структуриран в 9 раздела: Роля на витамин D - синтез, биохимия, функции, източници, потребности; Дефиниране на витамин D статуса; Популационен статус на витамин D; Хранителен прием на витамин D; Взаимовръзки между затлъстяване и витамин D; Затлъстяване и витамин D; Витамин D и затлъстяване; Затлъстяване, възпаление и 25(OH) витамин D; Витамин D, нива на кръвна захар и инсулинова резистентност; Витамин D и липиден статус; Витамин D, мускули и обезна саркопения. Преобладават международните литературни източници, представени са и националните публикации в областта, направен е преглед на литературните източници и в ретроспективен аспект, като са включени и достатъчен брой публикации от последните години. Литературният обзор показва добро владение на проблема и материала от д-р Николова, проблематиката в областта е представена цялостно и компетентно и аргументира избора на използваните методи в научните и методични разработки на дисертанта.

Адекватно е определена основната цел на дисертационния труд – Да се проучи връзката между витамин D статуса и набор от антропометрични индикатори и метаболитни показатели, както и с телесния състав и разпределение при лица от двата пола с и без наднормено тегло (свръхтегло и затлъстяване). Формулираните 7 задачи дават възможност да се постигне поставената цел. Изпълнението на задачите на дисертационната разработка позволяват: Да се определи витамин D статуса (серумните нива на 25(OH) витамин D) на произволно избрана група лица с и без наднормено тегло (свръхтегло и затлъстяване) от българската популация и рисковите фактори, които го обуславят; Да се оценят показатели, индекси и параметри на телесния състав при изследваните лица с помощта на антропометрични измервания и биоелектрически импедансов анализ (BIA); Да се измери костна маса и телесен състав и разпределение при част от изследваните лица с двойно-енергийна ренгенова абсорбциометрия (DXA); Да се определят биохимични показатели, като кръвна захар, липиден статус, имунореактивен инсулин, hs-CRP; Да се оцени хранителния прием на Витамин D при изследваните лица и рисковите фактори свързани с него, както и връзката със серумните нива на витамин D; Да се потърси и оцени връзката поотделно между хранителния прием на витамин D и неговите серумни нива с антропометрични показатели и индекси, параметри на телесния състав и разпределение и метаболитни показатели в изследваните групи лица; Да се предложи клиничен алгоритъм за откриване и профилактика на високорисковите за дефицит на витамин D лица с оглед предотвратяването на дългосрочните му неблагоприятни здравни последици.

За постигане целите на дисертационния труд са изследвани достатъчен брой лица - 109 мъже и 155 жени на възраст от 19 до 60 години, разпределени в следните възрастови групи: 19 - <30 (42 участника) и 30 - <60 г (222 участника). Изследвани са 72 лица с нормално телесно тегло, като контролна група (Индекс на Телесна Маса (ИТМ) 18.5 до 24.9 кг/м²); 65 лица с наднормено телесно тегло (ИТМ 25.0-29.9 кг/м²) и 127 със затлъстяване (ИТМ 30.0 кг/м²). Адекватно са подбрани критериите за включване в изследването. Висок е относителния дял на лица, участващи в

изследването като от първоначално доброволно заявили участие в проучването 280 участника, са включени 264 участника (94 % response rate).

Използван е богат набор от методи и изследвания. Оценка на храненето е извършена чрез: метод на 24-часово възпроизвеждане по памет на хранителния прием за предшестващо денонощие; въпросник за оценка честота на хранителен прием (FFQ).

За събиране на необходимата информация са разработени отделни анкетни карти – паспортни данни и измервания на лицата по време на изследването; въпросник за оценка познанията за Витамин D; въпросник за здравен статус – вредни навици, заболявания, наследствени фактори; въпросник за оценка на физическа активност.

Оценка на хранителния статус е извършена чрез антропометрични индикатори. Измерени са морфологични показатели: телесна маса; ръст; обиколка на талията. Определени са антропометрични индекси: индекс на телесна маса (ИТМ, кг/м²); Индекс обиколка на талия/ръст (ОТ/Р); Индекс на мастната маса(FMI, кг/м²); Индекс на немастната маса (FFMI, кг/м²), което дава възможност за оценка на статуса на изследваните лица. Използвани са метод за определяне на телесен състав: Биоелектричен импеданс с апарати Tanita BC 420 MA и Двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA).

Използван е богат набор от биохимични показатели - кръвна захар; липиден профил: общ холестерол, триглицериди, LDL- холестерол и HDL-холестерол; базален имунореактивен инсулин (IRI 0'); високочувствителен C-реактивен протеин (hs-CRP); Орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ) с инсулинови нива.

Изследвани са серумни нива на витамин D чрез оценка на 25(OH) витамин D.

Данните са обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 23.0. Използваният богат набор от статистически методи (дескриптивен, вариационен графичен, еднофакторен дисперсионен, множественлинеен регресионен анализи) и тестове (точен тест на Фишер и тест χ^2 , непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро– Уилк, непараметричен тест на Крускал – Уолис, T – критерий на Стюдънт, непараметричен тест на Ман – Уитн) позволяват да бъдат направени достоверни заключения и изводи.

Изследваните лица, включването на контролна група, използването на съвременни методи дават възможност за адекватни резултати и изводи, осигуряват научно и научно-приложно ниво на съответствие с поставените задачи.

Резултатите от изследванията и проучванията са с оригинален характер, съответстват на поставените задачи, представени и онагледени са подходящо.

Дисертационния труд обхваща всички аспекти и алгоритми за анализ и оценка на плазмени нива на витамин D, връзката на нивата на витамин D с хранителни фактори, биохимични показатели, антропометричен статус и телесен състав, оценен с DXA. Извършена е оценка на комплексното влияние на показатели от хранителния прием върху плазмените нива на витамин D при изследваните лица. Установено е, че среднодневният прием на витамин D при всички групи изследвани лица е под препоръчителния хранителен прием, с най-нисък прием при лица със затлъстяване. Установени са сигнификантни, слаби до умерени по сила корелации между среднодневния хранителен прием на витамин D и теглото, мастната маса (кг и %), висцералната мастна маса (при жените), мускулната и безмастната мастна маса, както и

с ръстово коригираните им индекси FMI и FFMi, водното съдържание (кг и %). Установено е, че серумните нива на 25(OH) витамин D корелират в най-силна степен масната маса (кг и %), FMI (kg/m²) и съотношението обиколка на талията/ръст за цялата група лица, като корелацията с индекса ОТ/Р (отношение обиколка на талията /ръст) запазва своята значимост независимо от ИТМ (нормално, свръхтегло, затлъстяване) на изследваните лица. Резултатите показват, че освен ИТМ, полът (мъжки), възрастта (до 30г) и образованието (висше) са допълнителните фактори предопределящи достатъчни плазмени нива на витамин D сред изследваните лица. Получените резултати сочат високия ИТМ, като определящ рисков фактор за проява на недостатъчност и дефицит на витамин D, като дефицитът е най-изявен при лицата с най-висок ИТМ- затлъстяване II+ ст. и то значимо спрямо лицата с нормален ИТМ и тези със свръхтегло. Ценни са получените резултати определящи предиктивния ефект на редица фактори върху плазмените нива на витамин D при изследваните лица, като е определено, че с най-голяма предвиждаща стойност по отношение плазмените нива на 25(OH) витамин D са съотношения Total-C/LDL-C, LDL-C/HDL-C, HDL-C, ТГ, % мастна маса (%) и САН в общата група изследвани лица. Установено е, че лицата с дефицит на витамин D имат значимо по-ниски средни нива на показателите ALM-to-BMI индекса и немастната маса в ръцете (най-често прилаганите ръст коригирани индекси за оценка на риска от саркопения) в сравнение с тези с недостатъчност на витамин D.

Резултатите и обсъжданията са представени задълбочено и в съответствие с поставените задачи, което улеснява систематизирането и възприемането им. При обсъждане на резултатите по всяка задача са формулирани съответстващи на резултатите заключения.

Въз основа на резултатите от изследванията и наблюдение са формулирани пет основни извода, съответстващи на поставените задачи и основната цел. Установено е, че наднорменото телесно тегло (свръхтегло и затлъстяване) е рисков фактор за ниски серумни нива на витамин D. Резултатите показват, че серумното ниво на витамин D корелира най-добре с масната маса в килограми, % мастна маса, висцералната мастна и с индекса обиколка на талията/ръст, което предполага насочен скрининг при лица с повишени стойности на тези показатели. Серумното ниво на витамин D не корелира значимо с метаболитните показатели кръвна захар и параметри на липидния профил, следователно приносът му към метаболизма е слаб. Приемът на витамин D с храна е недостатъчен и корелира със серумните нива на витамин D, % масната маса, висцералната мастна, немастната и мускулна маса. Това налага насочена суплементация и добавяне на фортифицирани с витамин D храна при рисковите групи лица. Уместно е прилагането на критерии за скрининг за дефицит на витамин D (измерване на обиколка на талията, определяне на индекса обиколка на талията/ръст, измерване % мастна маса, висцерална мастна маса с бодимпедансна методика) и с насочена суплементация при установен дефицит на витамин D.

На база направените изводи изготвихме следното предложение за клиничен алгоритъм за откриване и профилактика на високорисковите за дефицит на витамин D лица

Логично са оформени 4 приноса на разработката - в национален мащаб е потвърдена ролята на наднорменото тегло - свръхтегло и затлъстяване, като рисков

фактор за дефицит и недостатъчност на витамин D. (национален принос с потвърдителен характер); За първи път у нас е изследвана комплексната връзка на серумните нива на витамин D с антропометрични показатели, индекси, параметри на телесния състав и разпределение, и биохимични показатели. (национален, оригинален принос); За първи път у нас е оценен хранителния прием на витамин D при приложение на съвременни методи за оценката му и връзката му с плазмените нива на витамин D, показатели на телесния състав (% мастна маса, висцералната мастна маса, немастна и мускулна маса, оценени с бодиимпедансна методика), hs-CRP (национален, оригинален принос); За първи път у нас е приложен клиничен алгоритъм за откриване и профилактика на високорисковите за дефицит на витамин D лица. (национален, оригинален принос), което е ценен принос за практиката.

В заключение: Темата на дисертационния труд, разработен от д-р Мария Георгиева Николова е актуална, научно-обоснована и дисертабилна. Основната цел и задачите са формулирани ясно и в съответствие с темата. Резултатите са с оригинален характер и с определена практическа приложимост. Представеният материал съдържа голям обем научна информация, резултати от изследвания, направените анализи и заключения очертават комплексния характер на дефицит на витамин D, като е подчертан високият риск от дефицит при лица с наднормено тегло и затлъстяване. Проличава богатият опит, владенето на много методи и познаването на специфичната литература от кандидатката. Приносите са с оригинален научно-приложен характер и дават възможност за подобряване откриването и профилактиката на високорисковите за дефицит на витамин D лица.

Базирайки се на гореизложеното изразявам положителна оценка на представения ми за рецензия дисертационен труд и убедено препоръчвам на уважаемото научно жури да оцени положително разработката и да подкрепи присъждането на образователна и научна степен „Доктор” по Научна специалност “Хранене и диететика” - област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”, професионално направление 7.1 „Медицина” на дисертационен труд на д-р Мария Георгиева Николова.

31.07.2018 год.

Проф. д-р Веселка Дулева, дм:.....