

Становище

От проф. д-р Михаил Ангелов Боянов, дмн

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Катедра по вътрешни болести

Медицински факултет, Медицински университет София

Член на научно жури съгласно Заповед РК-36-867 / 11.05.2018 на Ректора на МУ-София

Относно защита на дисертационен труд на д-р Мария Г. Николова 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 научната и образователна степен „доктор“.

Д-р Мария Николова е завършила медицина през 2004 г. в Медицински Университет – София. Специализира “Хранене и диететика” в МУ – София, била е на специализация по темата във Виена, Австрия. Научните ѝ интереси са в областта на нутригеномиката и нутригенетиката, а така също и диетотерапия на разстройства в хранителното поведение. Има 19 публикации и 36 участия в научни форуми у нас и в чужбина. Била е асистент, старши и главен асистент към Катедра “Хигиена, Медицинска Екология и Хранене”. Преподава на всички нива на обучение.

Дисертационният труд на д-р Мария Николова е написан на 198 стандартни страници текст, който е илюстриран с 60 таблици и 18 фигури. Литературната справка включва 363 източници, от които 16 на кирилица и 347 на латиница.

Темата на дисертационния труд е съвременна и актуална. Витамин D предизвика истински бум в научните търсения през последните 10 години. Практическата изработка на дисертационния труд съвпада по време с върховия интерес към витамин D. Като се има предвид, какво множество от асоциации с нивата на витамин D бяха обсъждани в литературата, прави впечатление разумният подбор от страна на докторанта на най-важните и приложими от практическо значение параметри за изследване – антропометрични величини, телесно разпределение и метаболитни променливи.

Литературният обзор обхваща 40 страници и развива умело темата за витамин D и различните му взаимосвързки. Разгледани са последователно синтезът, биохимията, функциите, източниците, потребностите от витамин D. След това са представени различните класификации на витамин D статуса и съответстващите им популационни данни. Темата плавно преминава в данните относно хранителния прием на витамин D и логично след това са разгледани взаимосвързките между затлъстяване и витамин D (и обратно), витамин D и метаболитен статус (кръвна захар, липиди, артериално налягане), витамин D и субклинично хронично възпаление. Разгледано е и

съвременното виждане за обезната саркопения и възможностите за оценката ѝ с помощта на различни антропометрични индекси и такива от обективните изследвания на телесния състав. Текстът е стегнат, ясен и добре подреден. Мисълта на докторанта преминава плавно през различните аспекти на темата, за да стигне до формулиране на изводи за обективната нужда от провеждане на настоящото изследване и създаване на работни хипотези за смисъла от предлаганите изследвания и връзката им с нивата на витамин Д в кръвта; с крайна цел подбиране на рискови за дефицит лица и тяхната насочена суплементация. Цитираните литературни източници са прецизно подбрани и отразяват квинтесенцията на публикациите по темата. Над 2/3 от тях са от последните 10 години, поне 1/3 е от последните 5 години. Това доказва актуалността на темата, но и доброто ѝ познаване от страна на докторантката. В първоначално предложения ми вариант на дисертацията преди литературния обзор беше направено и въведение от 2 стр., което според мен е излишно и само утежнява текста.

Литературният обзор завършва с ясни изводи и обосновава формулирането на целта на научното изследване: „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)“. Съответно на тази цел са формулирани и 7 ясни и конкретни задачи: да се оценят антропометрични величини и телесен състав с биоелектричен импеданс и обективната двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия, да се определи количествено хранителният прием на витамин Д (с валидирани въпросници), и след това да се потърсят взаимовръзките на хранителния прием със серумните нива на витамин Д, както и между хранителен прием и серумни нива поотделно – с метаболитните показатели и телесното разпределение. Накрая като обобщаваща задача е заложено изработването на клиничен алгоритъм за откриване на рискови за дефицит на витамин Д лица, въз основа на изследваните в дисертационния труд показатели.

Разделът „Материал и методи“ обхваща 13 страници. Критериите за включване в проучването са разумно подбрани с цел да се избегне лятното повишаване на нивата на витамин Д и влиянието на обезната саркопения при по-възрастните хора. Прилаганите методи са адекватни и съвременни. Оценката на телесния състав и разпределение се извършва по два независими метода (макар и с висока корелация помежду си) – биоимпедансна методика (BIA) и двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA), като използваните апарати са сред най-модерните от своя клас и предлагат множество допълнителни данни, касаещи вида затлъстяване и оценката на саркопенията. Ползвани са международно утвърдени референтни стойности. Лабораторните методи са сред най-качествените за момента и ползвани широко в клиничната практика. Серумните нива на витамин Д са изследвани с



методиката ЕЛАЙЗА, която е по-евтина, пригодена за епидемиологични проучвания и показва много добра корелация с референтната, но много скъпа и бавна, точна хроматографска мас-спектрометрия. В раздела за статистически методи не беше указано мястото на извършване на анализите, което има значение при преценката на резултатите. Подборът, обработката на пациентите (анамнеза, статус, въпросници), антропометричната и био-импедансна оценка са дело на самата докторантка, както и вземането на кръв за биологичните проби.

Разделът „Резултати“ включва 100 стр., в които текстово, в добре онагледени таблици и фигури, са представени в пълнота получените при обработката данни. Последователно са изложени резултатите, касаещи:

- хранителния прием на витамин D и връзката му с плазмените нива и изследваните антропометрични/метаболитни показатели,
- серумните нива на витамин D и връзката им с изследвания набор метаболитни показатели;
- данните от изследването на телесния състав и разпределение и връзката им с витамин D. Отделен подраздел е посветен на резултатите от ДХА-изследването, което не обхваща всички пациенти.
- множествен регресионен анализ, който търси най-сериозните допринасящи фактори за серумните нива на витамин D.

В крайна сметка се оказва, че в общата група изследвани лица с най-голяма предвиждаща стойност по отношение плазмените нива на 25(OH) витамин D са съотношенията Total-C/LDL-C, LDL-C/HDL-C, HDL-C, триглицеридите, % мастна маса и систолното артериално налягане. От антропометричните показатели ИТМ, съотношението обиколка на талията ръст и % мастна маса са най-силните предиктори на плазмените нива на 25(OH)D. От ДХА-анализите става ясно, че при мъжете сигнификантно по-често се наблюдава висцерално затлъстяване и значимо по-нисък индекс на немастната маса в крайниците (ALMI). От проведения регресионен анализ се установява, че индексът ALM-to-BMI (немастна маса на крайниците към ИТМ) най-силно повлиява плазмените нива на витамин D. Всички тези резултати са естествен продукт от получените данни, достоверни са и представляват самостоятелен принос на самия докторант.

Разделът „Обсъждане“ обхваща 17 страници, в които е направено критично сравнение на получените резултати и публикуваните в литературата данни. Направени са сравнения с най-качествените и съвременни публикации. От обсъждането става ясно, че получаваните резултати са в съзвучие с описанията на други автори. Също така става ясно, че предимството на настоящия труд се крие в комплексното изследване на проблема (хранителен прием, хранителен статус, метаболитни показатели, DXA, BIA), докато всички публикации в литературата касаят отделни негови аспекти, макар и при

по-големи бройки включвани лица. Стават ясни и не напълно решените въпроси в областта, принос към които прави и самият дисертационен труд.

Въз основа на получените резултати и предлаганото им обсъждане докторантката прави и няколко важни извода:

- Затлъстяването, и по-специално висцералното, предразполагат към недостатъчност на витамин Д
- Корелацията на серумния витамин Д с метаболитните показатели е от научен, но не и от клинично-практичен интерес.
- Корелацията между докладвания хранителен прием и серумния витамин Д е добра, което позволява ползването на специфични въпросници за оценката му.
- Изведени са основните показатели, за които има смисъл да влизат в съображение при скрининг на рисковите за дефицит лица.

Дисертационният труд завършва с предложение за клиничен алгоритъм, който отразява същността и изводите от него и може лесно да се прилага в ежедневната практика на ОПЛ, нутрициониста, ендокринолога и други специалисти. Този алгоритъм е и квинтесенцията на приноса на дисертацията.

Като оригинални **научни приноси** в национален мащаб на дисертационния труд на д-р М. Николова отчитам проучването на връзката хранителен прием – серумни нива на витамин Д, връзката серумни нива на витамин Д – метаболитни показатели (глюкозна и липидна обмяна, артериално налягане), връзката серумни нива на витамин Д – показатели от изследването с 2 независими методики (BIA и DXA) на телесния състав и разпределение. За първи път у нас се изследват съвременните индекси за оценка на евентуална обезна саркопения (оригинален, национален принос). За първи път се прави и толкова комплексно описание на взаимовръзките между витамин Д и други важни показатели, което е и особено предимство на настоящото проучване (оригинален принос, в международен план). Предлаганият клиничен алгоритъм също представлява оригинален принос в международен план.

С дисертационния труд са свързани и достатъчен брой публикации – 4 пълнотекстови, от които 1 в международно списание и 1 в списание с импакт-фактор. Другите две са обзорни. Налице са и 4 участия в научни форуми, 2 от които в реномирани конгреси в чужбина.

Всички гореизброени факти показват пълно съответствие на дисертационния труд с актуалните към момента изисквания. Авторефератът също отразява вярно същността на работата и отговаря на утвърдените изисквания. Всичко това ми позволява да **препоръчам убедено на Научното жури да гласува с „ДА“ за присъждане на научната и образователна степен „доктор“ на д-р Мария Г. Николова.**

(проф. д-р Михаил Боянов, дмн)

08/08/2018г.

Проф. д-р МИХАИЛ БОЯНОВ, д.м.н.
УИН 2300006581
Клиника по ендокринология
МБАЛ "Александровска"
София 1431, ул. Г. Софийски 1

