



РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Мария Христова Миланова дмн, FESC

Началник на Клиника по Кардиология, УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“

Член на научно жури, назначен със заповед №36-1057 от 20.06.2018г.

Относно: Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР” на тема: „**СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА КАРДИО-МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК ПРИ МЕТАБОЛИТЕН И ПРЕМЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ**“

Автор на дисертацията: Д-р Даниела Георгиева Василева, задочен докторант към Клиника по кардиология, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести „Проф. Ст. Киркович“ на МУ - София

Научен ръководител: Доц. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм

Научна специалност: Кардиология - 03.01.47

Рецензията е изготвена според Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ - София.

1. Биографични данни на дисертанта:

Д-р Даниела Василева завършва медицина през 2012 г. в Медицински Университет - София. През месец март 2013 г. след конкурс постъпва като редовен докторант в Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Клиника по кардиология, а от август 2014 год. е асистент към същата Катедра

и задочен докторант. От 2014 година е член на Дружеството на кардиолозите в България.

2. Структура на дисертацията:

Представената дисертация е структурирана съобразно с изискванията на правилника на МУ - София и е в обем от 118 страници, от които: литературен обзор – 41 стр.; цел, задачи, материал и методи, статистически анализ - 8 стр., резултати – 27 стр., обсъждане – 25 стр., изводи и приноси – 4 стр., библиография – 10 стр. (134 литературни източници: 37 - на кирилица и 97 - на латиница), списък на публикациите, свързани с дисертационния труд – 1 стр. Работата е онагледена с 16 таблици и 37 фигури.

3. Актуалност на проблема:

Според последни данни от Световната здравна организация (СЗО) около 1,1 милиарда възрастни хора по света са с наднормено тегло и обезитет, като около 115 милиона са жители на развиващите се страни. Тенденцията, която се наблюдава, е за непрекъснато нарастване на техния брой, независимо от възраст, пол и социална принадлежност. Ето защо някои автори определят метаболитния синдром (МС) като „модерната епидемия“.

Данните от клинични проучвания са еднопосочни в резултатите си, че пациентите с МС са с висок и много висок сърдечно-съдов рисков. Неговото развитие удвоjava риска от развитие на ССЗ и четирикратно увеличава риска от възникване на ЗД тип 2. Разработени са програми за профилактика и лечение на основните компоненти на МС. От друга страна, вниманието се насочва към пациентите с т. нар. „преметаболитен синдром“ (ПреMC), т.е. по определение наличие само на два от критериите за МС. В литературата се дискутира значението на различни биомаркери, метаболитни показатели и инструментални методи за по-точно определяне степента на кардио-

метаболитния рисък при ПрeМС с цел адекватна и ранна първична профилактика.

Литературният обзор е пълен, изчерпателен и отразява съвременните тенденции по разработвания проблем. Авторът показва много добра литературна осведоменост, използвайки актуални литературни източници, в които се разглеждат основните аспекти в патогенезата и развитието на МС и ПрeМС, известните данни за биохимичните маркери копептин и оментин, както и връзката между кардио-метаболитни показатели и степента на коронарния артериален калциев скор (КАКС). В седем извода са обобщени решените и нерешени проблеми при пациентите с МС и ПрeМС.

4. Цел и задачи:

Основната цел на дисертационния труд е дефинирана ясно и конкретно – анализ на кардио-метаболитния рисък при пациенти с МС и ПрeМС чрез сравнителна оценка на: (1) традиционни СС рискови фактори, (2) допълнителни маркери за СС рисък (omentин и копептин) и (3) нивата на коронарния артериален калциев скор. Задачите отговарят напълно на поставената цел.

5. Материал и методи:

В дисертационния труд са анализирани общо 253 лица, разделени в две основни групи.

В първата група са включени 82 индивида, при които са изследвани нивата на биомаркерите копептин и оментин. Те са разделени в следните 3 подгрупи - контролна ($n=23$), пациенти с преметаболитен синдром ($n=26$) и болни с метаболитен синдром ($n=33$).

Във втората група са включени 171 индивида, при които чрез КТ е изследван коронарният артериален калциев скор. Те също са разделени в 3 подгрупи: контроли ($n=28$), пациенти с преметаболитен синдром ($n=66$) и болни с метаболитен синдром ($n=77$).

Пациентите, включени в изследването, са били хоспитализирани в Клиниката по Кардиология към Катедра пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ „Александровска“, за периода 2014-2015 година. Здравите участници отговарят на следните критерии: индивиди без клиничко-анамнестични и инструментални данни и данни от съпътстваща документация за придружаващи заболявания и непокриващи критериите за преметаболитен и метаболитен синдром.

Статистическата обработка на получените резултатите е извършена със съвременни методи с помощта на статистически пакет SPSS 18.0.

6. Характеристика на резултатите и обсъждането:

Получените резултати са представени обстойно и онагледени в таблици и фигури с демографска и клинична характеристика на изследваните пациенти, биохимични лабораторни показатели, нива на оментин и копептин и стойности на КАКС. Установени са различни комбинации от рискови фактори (РФ) при пациентите с МС и ПрeМС, като с най-висока честота при ПрeМС е тази на АХ и дислипидемия (86.3%).

I. Интересни са резултатите за изследваните биомаркери оментин и копептин при пациентите с МС и ПрeМС, които показват, че:

(1) Средните плазмени концентрации на оментин (адипоцитокин с протективни свойства) при МС и ПрeМС са съизмерими и статистически значимо по-ниски спрямо здравите контроли.

(2) При ПрeМС са налице:

- значимо намаляване на нивата на оментин с нарастване на възрастта,
- негативна корелация на оментин със стойностите на LDL-C и
- хетерогенно разпределение на концентрациите на оментин сред различните категории ИТМ.

(3) Средните концентрации на копептин при изследваните пациенти с ПрeМС са съизмерими с тези при МС, без да има зависимост с размера на талията и в двете групи.

Тези данни дават основание на дисертанта да направи логично заключение, че:

- ПрeМС също може да се асоциира с повишен кардио-метаболитен риск чрез

общ с МС патогенетичен механизъм, но независим от абдоминалния обезитет.

- Изследването на тези биомаркери при пациенти с ПрeМС може да бъде полезно

за по-точна оценка на степента и дори рестратификация на техния кардио-метаболитен риск с цел започване на по-ранна първична профилактика.

Съвсем коректно се посочва, че потвърждаването на тази хипотеза изисква допълнителни проучвания с клинично проследяване на пациентите с ПрeМС.

II. Анализ на резултатите от изследването на коронарния калциев скор (КАКС)

1. Най-висок КАКС се установява при пациентите с МС (спрямо прeМС и

контролите), което е свързано с повишен риск от прогресия на коронарната атеросклероза. Стойностите му в групата с ПрeМС са по-ниски от тези при

МС, но са съществено увеличени спрямо контролите, което подчертава, че и наличието на ПрeМС може да се асоциира с повишен коронарен риск.

2. Данныте на д-р Василева показват, че в групата пациенти с ПрeМС: 66.6% имат нисък КАКС (реално нискорискови пациенти), но 25.8% са с интермедиерен КАКС (100-400 AE), което показва прогресия на атеросклеротичния процес в коронарните артерии. Още повече, пациентите със ЗД тип 2 при ПрeМС са значително хетерогенна група по отношение нивата на КАКС - 50.0% са били с КАКС > 400 AE, следвани от честота от случаите с КАКС 100-400 AE (33.3%) и с нисък (0-100 AE) – 16.7%.. Тези резултати поставят важния въпрос за изследване на КАКС при пациентите с ПрeМС с цел по-точна оценка и дори рекласификация на техния СС риск, определен само на базата на общоприетите рискови фактори (AX, ЗД тип 2, дислипидемия, тютюнопушене) за започване на по-ранна първична профилактика.

3. Според резултатите при ПрeМС факторите, които съществено корелират с повишения КАКС, са: възраст, ИТМ, талия и ЗД тип 2.

4. Извършеният ROC анализ показва, че при ПрeМС: възраст > 70.5 год. се асоциира с нива на КАКС > 100 AU, докато при тези с МС най-важни предиктори за степен на КАКС > 100 AU са: талия > 109.5 см (мъже), както и възраст над 73 год.

На базата на резултатите от дисертационния труд са направени 7 извода, формулирани ясно и точно, които съответстват на поставените задачи.

7. Приноси на дисертацията

Приносите от дисертационният труд могат да се определят като оригинални и такива с потвърдителен характер.

Оригиналните приноси са:

1. За първи път в България се анализират плазмените нива на оментин и копептин при пациенти с МС или ПрeМС с цел по-прецизна оценка на техния кардио-метаболитен риск.
2. Доказва се, че нивата на оментин са понижени в сходна степен, а на копептин - съизмеримо повишени и при МС, и при ПрeМС, т.е. лицата с ПрeМС не са нискорискова група и изискват активна първична профилактика.
3. Установява се, че пациентите с ПрeМС не са хомогенна група по отношение на измерения коронарен артериален калциев скор и са анализирани корелациите между основните кардио-метаболитни фактори и нивата на КАКС при ПрeМС.
4. **За първи път у нас при пациенти с ПрeМС и захарен диабет тип 2 се анализира значението на коронарния артериален калциев скор за по-точно дефиниране на техния СС риск.**

Приносите с потвърдителен характер са:

1. Потвърждава се, че оментин е полезен биомаркер за оценка на кардио-метаболитния риск при пациенти с МС.
2. Копептин като стабилен и сензитивен маркер на аргинин вазопресин е важен допълнителен показател за оценка на СС риск при пациенти с МС.
3. Измерването на коронарния артериален калциев скор е ценен скринингов метод за установяване на субклинична атеросклероза при безсимптомни лица с метаболитен синдром.
4. Пациентите със захарен диабет тип 2 при МС са значително хетерогенна група по отношение нивата на коронарния артериален калциев скор, което предполага включването му в алгоритъм за по-точна стратификация на техния СС риск.

Бих добавила като особено ценен принос на дисертацията на д-р Василева

създаването (съобразно получените резултати и заключения) на практически алгоритъм за поведение при пациенти с ПрeМС и МС и изследван КАКС, който дава възможност за бърза стратификация на риска и прецизиране на терапевтичния подход: наблюдение, медикаментозна терапия или инвазивно изследване на коронарните съдове.

Трябва да се отбележи, че д-р Василева се е съобразила с критичните забележки и препоръки по време на вътрешната защита и своевременно е направила всички корекции, свързани с уточняване на понятия и определения, прецизиране на таблиците и формулиране на изводите от дисертацията.

8. Научни публикации, свързани с дисертационния труд:

Представен е списък с 4 реални научни публикации, в които д-р Василева е първи автор: една - на английски език в международно списание с ISI импакт фактор и 3 - в български списания. Два абстракта от XIV Национален конгрес по кардиология са публикувани в „Българска кардиология“ и един е представен на международен форум за кардиометаболитетен синдром.

9. Заключение:

Дисертационният труд на д-р Даниела Василева „**СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА КАРДИО-МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК ПРИ МЕТАБОЛИТЕН И ПРЕМЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ**“ за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ отговаря на изискванията в Закона

за развитие на академичния състав и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ – София.

Д-р Василева е показала много добра литературна осведоменост по разглеждания проблем, приложила е съвременни подходи за обработване на данните, прецизно и критично е анализирала получените резултати и е достигнала до точни и логични заключения. Дисертационният труд има оригинални и потвърдителни приноси с практически и научно-приложен характер.

Това ми дава основание да предложа на уважаемите членове на Научното жури да гласуват с положителен вот за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Кардиология“ на д-р Даниела Георгиева Василева, задочен докторант в Катедра по пропедевтика на вътрешните болести „проф. Ст Киркович“ на МУ – София.

23.08.2018 г.

проф. д-р Мария Миланова, д.м.н.:

/.....Мария...../