



## СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Катерина Димитрова Витлиянова, дм, доцент по Вътрешни болести - Кардиология, Катедра „Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести“, Медицински Факултет, СУ Св. Климент Охридски“, София, член на научно жури - Заповед № РК1057/20.06.2018 г. на Ректора на МУ –София.

На дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ в професионално направление 7.1. Медицина –научна специалност“Кардиология”

на тема: „**СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА КАРДИО-МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК ПРИ МЕТАБОЛИТЕН И ПРЕМЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ**“

На д-р **Даниела Георгиева Василева**, задочен докторант (Заповед на Ректора N РК 36-2113/10.10.2014 г.) към „Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Клиника по кардиология“, УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“, МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-СОФИЯ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

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

### Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта:

Д-р **Даниела Георгиева Василева** е родена през 1987 г. Д-р Василева завършва медицина през 2012 г. в Медицински Университет - София. През месец март 2013 г. след конкурс постъпва като редовен докторант (Заповед на Ректора на МУ-София -N РК 36-479/06/03.2013) 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.

**Значимост на темата** Поданни на Световната здравна организация (СЗО) над 1 милиард възрастни по света са с наднормено тегло. Наблюдава се тенденция към прогресия на състоянието и повишаване на честотата в популациите, независимо от възраст, полова и социална принадлежност. Метаболитният синдром (МС) се характеризира с подобни тенденции на нарастваща честота и засягане на все по-млади възрастови групи;

Преметаболитният синдром (**ПреМС**), обичайно предшестващ появата на МС е недостатъчно проучен по отношение на корелацията му със сърдечно-съдовия рисков като търсят биомаркери и допълнителни методики, които да дефинират степента на риска при пациентите с ПреМС.

В литературата липсват еднопосочни данни за сравнителна оценка на основните кардиометаболитни показатели при пациентите с МС и ПреМС. Дефинирането на високорисковите консталации от кардиометаболитни критерии е от ключово значение за ранната превенция. Липсата на достатъчно данни по проблема, както и липсата на единно становище кога и при кои консталации на диагностични критерии да се започне превенция на сърдечно-съдовия рисков разкрива значимостта на темата.

**Структура на дисертационния труд** Дисертационния труд е написан на 118 стандартни печатни страници. Дисертацията е добре балансирана в 8 глави и включва въведение (1 страница), литературен обзор (39 страници), цел и задачи (2 стр.), материал и методи (6 стр.),

резултати (34 стр.), обсъждане (21), изводи и приноси (1 стр.). Дисертацията включва 37 фигури и 16 таблици. Библиографията съдържа 134 източника, от които 37 са на кирилица, 97-на латиница.

**Литературен обзор** Литературният обзор е разгърнат в няколко основни раздела като последователно са разгледани дефиницията и патофизиологични механизми на МС, преМС, ролята на мастната тъкан и висцералното затлъстяване в генезата на СС риск, както и задълбочен анализ на биомаркерите оментин и копептин.

В отделна глава е представено мястото на Коронарен артериален калциев скор (КАКС), в идентификацията на болни с риск от развитие на ИБС, приложението му за оценка на СС риск преметаболитен и метаболитен синдром, както и определянето на сърдечно-съдовия риск.

Кардиометаболитните показатели имат сложна хуморално-ендокринна регулация, в която вземат участие множество хормони, ензими, медиатори и миметици като: **оментин, копептин, адипонектин, инсулин, висфатин, лептин, резистин, васпин, ретинол-свързващ протеин 4, грелин, хомоцистеин и др.** Ролята им в патогенезата на МС до голяма степен е известна, но при пациенти с ПреМС не е добре проучена.

Липсват данни също така и кои от тях се асоциират с повишен сърдечно-съдов риск и могат да бъдат използвани за ранната му диагностика и стратификация, самостоятелно или в комбинация с кардиометаболитните показатели, заложени като диагностични критерии на МС и ПреМС.

Подчертават се все още неизяснените патогенетични механизми на развитието на МС и необходимостта от провеждане на настоящото изследване, с оглед сравнителна характеристика на рисковия профил на пациентите с ПреМС и МС и установяване на възможните корелации между добре известните рискови фактори от една страна и нивата на оментин, копептин и КАКС в групите на пациенти с ПреМС и МС.

**Цел и задачи** основната цел и свързаните с нея 5 задачи са логично продължение на литературния обзор и са ясно, и точно формулирани. Задачите съответстват на поставената цел на проучването и позволяват нейното постигане. Те отразяват неяснотите по отношение на основните кардиио-метаболитни показатели, оментин и копептин и КАКС при пациенти с МС, ПреМС при сравнителен анализ със здрави контроли.

**Методи и изследвани лица** 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 3 подгрупи-контролна ( $n=23$ ), болни с преметаболитен синдром ( $n=26$ ) и пациенти с метаболитен синдром ( $n=33$ ).

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

Дефинирани са ясни критерии за включване, както и изключващи такива. Определени са ясно категориите на изследваните фактори. Приложен е широк спектър от методи – клинични, инструментални, лабораторни (биохимични и ELISA). **Приложените статистически методи и обхванатият контингент пациенти позволяват получаването на статистически достоверни резултати.**

**Резултати** Резултатите са представени в 5 основни раздела, като е направена детайлна характеристика и анализ на изследваните групи пациенти и здрави контроли.

Подчертано е наличието на сигнificantно по-ниски стойности на **оментин**, спрямо здравите контроли при МС и пре МС с повишаването на възрастта. Установено е наличието на негативна корелация на **оментин** със стойностите на LDL-C и позитивна с HDL-C при липса на зависимост с КЗГ и хетерогенно разпределение на концентрациите на **оментин** сред дефинираните категории на индекс на телесна маса (ИТМ).

Нивата на **копептин** при изследваните пациенти с ПрeМС са съизмерими с тези при МС, без, обаче, да има корелация с размера на талията и в двете групи. Това предполага, че ПрeМС също може да се асоциира с повишен кардио-метаболитен рисък, чрез общ с МС патогенетичен механизъм, но независим от абдоминалния обезитет. **Липсата на сигнificantни корелации при ПрeМС между плазмените концентрации на копептин и традиционните рискови фактори (размер на талията, КЗГ, наличие на ЗД тип 2)** показва отсъствие на доминантен (определящ) рисков фактор за развитието на ПрeМС.

Установените относно копептин резултати показват, че пациентите с ПрeМС не са (по презумпция) нискорискова група и (2) изследването на копептин при пациенти с ПрeМС може да бъде полезно за по-точна оценка на степента и дори рестратификация на техния кардио-метаболитен рисък с цел започване на по-ранна първична профилактика.

Групата пациенти с МС не е хомогенна по отношение на КАКС. Сходни са данните и за групата с ПрeМС. Установени са факторите, които корелират най-значимо с нивата на КАКС: възраст, ИТМ, талията, нивата на LDL-C и наличието на ЗД тип 2, а при ПрeМС – възраст, ИТМ, талия и ЗД тип 2. **Като особена заслуга на работата в раздела резултати намирам изграденият и представен Алгоритъм за поведение при пациенти с ПрeМС и МС и изследван КАКС.**

**Изводи** Направените изводи са 7 на брой и обобщават подробно представените резултати. Те отговарят на поставените цел и задачи от дисертанта.

Особено важно е заключението, че плазмени концентрации на копептин  $> 32 \text{ pmol/l}$  могат да предскажат развитие на захарен диабет тип 2 при лица с ПрeМС. Основен извод от проведеното изследване е че КАКС е най-висок при пациентите с МС (спрямо прeМС и контролите), което е свързано с повишен рисък от прогресия на коронарната атеросклероза.

Факторите, които показват най-значима асоциация с КАКС  $> 100 \text{ AU}$  са: възраст над 65 г. и кръвна захар на гладно над 6,5 ммол/л при пациенти с ПрeМС, и възраст над 68 год., талия над 95 см при мъже и ИТМ  $> 31 \text{ kg/m}^2$  при пациенти с МС.

**Приноси** Дисертационният труд на д-р Василева допринася соригинални-4 и потвърдителни – 4 приноси в областта на **кардио-метаболитния рисък при метаболитен и преметаболитен синдром**. Съгласна съм напълно с направените изводи и приноси, посочени от дисертанта.

Бих искала да подчертая, че 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 рисък. 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. 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. За първи път у нас при пациенти с

ПрeМСи захарен диабет тип 2 се анализира значението на коронарния артериален калциев скор за по-точно дефиниране на техния СС риск. Потвърждава се, че оментин е полезен биомаркер за оценка на кардио-метаболитния риск при пациенти с МС. Копептин като стабилен и сензитивен маркер на аргинин вазопресин е важен допълнителен показател за оценка на СС риск при пациенти с МС. Измерването на коронарния артериален калциев скор е ценен скринингов метод за установяване на субклинична атеросклероза при бессимптомни лица с метаболитен синдром.

**Критични бележки нямам.**

**Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд** Във връзка с разработената тема са реализирани 4 публикации в пълен текст. Една от публикациите е в чуждо списание, По дисертационния труд са изнесени 3 научни съобщения на наши международни научни форуми. Научната активност е достатъчна според изискванията, но считам, че дисертантката има потенциал и материал по темата, който позволява по-голям брой публикации.

**Заключение** Дисертационният труд на д-р Даниела Георгиева Василева третира един изключително актуален проблем в кардиологията – етиология, патогенеза и възможности за на метаболитния и преметаболитен синдром, решаването на който би имал голям клиничен и социално-икономически ефект. Целта е постигната, поставените задачи са изпълнени. Изводите са достатъчно точни, изчерпателни и ясно формулирани. Дисертационният труд е оригинална разработка на дисертантата. Приносите имат не само научна, но и практическа стойност. Представените публикации и научни съобщения отговарят на изискванията.

При тези обстоятелства считам, че дисертационният труд на д-р Даниела Георгиева Василева отговаря на изискванията за присъжданена образователната и научна степен „доктор“. Предлагам на уважаемото жури да гласува положително за присъждане на научната степен „доктор“ на д-р Даниела Георгиева Василева.

12.08. 2018 г.

доц. д-р Катерина Витлиянова, дмн.....

София

