

КЛ-КА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ	
Изх.№	20.....г.
Вх.№	1267109 20.....г.
СОФИЯ	

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм,

Кардиологично отделение към Клиника по пропедевтика на вътрешните болести „Проф. д-р Ст. Киркович“ – УМБАЛ „Александровска“,
Медицински Университет – София

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

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Кардиология“ (код 03.01.47) на д-р Даниела Георгиева Василева – задочен докторант в Клиника по кардиология, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести „проф. Ст. Киркович“ на МУ - София

Дисертацията е написана на 124 страници, от които 44 страници-литературен обзор; 8 страници - цел, задачи, материал и методи; 29 страници – резултати; 24 страници – обсъждане; 3 страници - изводи и приноси; 9 страници – библиография.

Дисертационният труд е структуриран по класическия начин според общоприетите у нас изисквания.

Актуалност на темата

Темата на дисертационния труд е особено актуална както в теоретичен, така и в научно-практически аспект. За това твърдение имам следните основания:

1. Известно е, че метаболитният синдром (MC) се асоциира с повишен сърдечно-съдов (CC) риск и неговата честота непрекъснато нараства в световен мащаб.
2. Интересът, обаче, се насочва към т.нар. преметаболитен синдром (ПрeMC), който изпълнява два от критериите на MC и предшества неговата поява. По данни от литературата обосновяването на пациентите в групата на ПрeMC насочва вниманието основно към техните метаболитни проблеми, но липсват категорични данни за прогностичната стойност на ПрeMC по отношение на CC заболяемост.
3. Тъй като зависимостите между ПрeMC и степента на CC риск все още не са достатъчно изяснени, активно се търсят както биомаркери, така и допълнителни методи, с които да се прецизира CC риск при пациентите с ПрeMC с цел по-ранна първична профилактика.

Познаване на проблема

От направения обзор се вижда, че авторът задълбочено се е запознал с наличната литература по въпроса. Ще отбележа само някои основни изводи, които произлизат от обзора:

1. Плазмените нива на оментин (адипоцитокин с кардиопротективни и антиатерогенни свойства) са понижени при МС, ЗД тип 2 и обезитет. Копептин (С-терминалният участък на прекурсора на вазопресин) се секретира в повишени количества при МС или наличие на инсулинова резистентност. Оскъдни са данните как се променят плазмените концентрации на тези биомаркери и дали се асоциират с повишен СС риск при пациенти с ПрeМС.

2. Измерването на коронарния артериален калциев скор (КАКС) е ценен скринингов метод за установяване на субклинична коронарна атеросклероза, вкл. при бессимптомни лица с МС. Липсват данни, обаче, за корелации на кардио-метаболитни показатели със степента на КАКС при пациенти с ПрeМС.

3. Често прилагането на стандартни модели и скали за оценка на СС риск не е достатъчно, за да се идентифицират пациентите с реално висок риск. Още повече, до 20% от коронарните събития се случват при лица без големи СС рискови фактори (РФ). Това дава повод за дискусия за ролята на КАКС за по-точна оценка на риска при асимптомни индивиди с изчислен нисък или умерен риск само на базата на „традиционните“ РФ, вкл. при пациенти със ЗД тип 2.

Така авторът напълно обосновава смисъла на своето проучване.

Оформянето на целта и задачите произтича от изводите на направения обзор.

Материалът и методите дават пълно основание да се вярва на получените резултати.

В дисертацията са включени общо 253 индивида, разделени в две основни групи.

В първата група са анализирани 82 лица, при които са изследвани плазмените концентрации на биомаркерите копептин и оментин. Те са разделени в 3 подгрупи - контролна ($n=23$), пациенти с преметаболитен синдром ($n=26$) и пациенти с метаболитен синдром ($n=33$).

Във втората група са анализирани 171 лица, при които чрез КТ е изследван КАКС. Те също са разделени в 3 подгрупи: контроли ($n=28$), пациенти с преметаболитен синдром ($n=66$) и пациенти с метаболитен синдром ($n=77$).

При всички пациенти са извършени: анамнеза, клиничен преглед, антропометрични измервания, анализ на биохимични показатели в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Александровска” (серумна глюкоза, общ холестерол, LDL-C, HDL-C, триглицериди, креатинин, инсулин), оценка на инсулинова резистентност с HOMA-IR.

Серумните нива на копептин и оментин са изследвани с имуносорбентен анализ - ELISA метод в Института по молекулярна биология на БАН.

Коронарният артериален калциев скор е измерван с компютърен томограф Toshiba Aquilion One 64-срезов, по методиката на Agatston. В зависимост от стойността на КАКС изследваните лица са класифицирани в една от следните категории: КАКС: 0-100; 101-400 и ≥ 400 АЕ.

В контролните групи са включени индивиди без клинично-анамнестични, инструментални и данни от съпътстваща документация за придружаващи заболявания, които не покриват критериите за ПрeМС или МС.

Направена е съвременна статистическа обработка на резултатите чрез статистически пакет SPSS 18.0.

Използвани са: дескриптивен анализ за количествени показатели, тест на Колмогоров-Смирнов и Shapiro-Wilk за проверка вида на разпределението; еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки при нормално разпределение; тест на Mann-Whitney и Kruskal-Wallis за значимост на разлики между групите при данни, отклоняващи се от нормалното разпределение; непараметрични методи за сравнение на качествени променливи; ROC анализ за определяне на прагови стойности на количествени показатели.

Статистическа значимост се приема при $p < 0.05$ при нормално разпределение и $p < 0.017$ при негаусов тип разпределение.

Характеристика на резултатите и обсъждането:

Най-важните резултати според мен са следните:

1. Установява се, че пациентите с ПрeМС имат сигнификантно по-ниски стойности на оментин спрямо здравите контроли, но съизмерими с тези при лицата с МС (доказано високорискова група). Освен това, при ПрeМС нивата на оментин значимо се понижават с увеличаване на възрастта и имат хетерогенно разпределение сред различните категории ИТМ.

2. Измерените концентрации на копептин при ПрeМС са съизмерими с тези при МС (и съществено по-високи спрямо контролите), но корелират значимо с т.нар. „традиционнни“ рискови фактори (LDL-C, КЗГ и ЗД тип 2) само в групата с МС. Не се установяват значими корелации между стойностите на копептин и талията на пациентите и в двете проучвани групи – с ПрeМС и МС. Това предполага, че ПрeМС също може да се асоциира с повишен кардио-метаболитен риск чрез общ с МС патогенетичен механизъм, но независим от абдоминалното затлъстяване.

3. Установена е прагова плазмена концентрация на копептин ($> 32 \text{ pmol/l}$), над която при лица с ПрeМС нараства рисъкът от развитие на захарен диабет тип 2.

4. Стойностите на КАКС 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 рисък.

5. Наличието на ЗД тип 2 и в групата с МС, и при тази с ПрeМС е свързано със значимо по-високи стойности на КАКС в сравнение с пациентите без диабет. Особено интересни са данните, че пациентите със ЗД тип 2 при ПрeМС са значително хетерогенна група по отношение нивата на КАКС – 1/2 от тях са с КАКС $> 400 \text{ AE}$, 1/3 – с КАКС 100-400 AE, а с нисък КАКС (0-100 AE) – 16.7%.

Резултатите са подходящо онагледени с 16 таблици и 37 фигури.

Съгласен съм със справката за изводите и приносите на дисертационния труд.

Заключение:

За първи път у нас се анализират:

(1) плазмените нива на биомаркерите оментин и копептин при пациенти с МС и ПрeМС с цел по-прецизна оценка на техния кардио-метаболитен рисък и

(2) значението на коронарния артериален калциев скор за по-точно дефиниране на СС рисък при ПрeМС и захарен диабет тип 2.

Особено ценни в научно-практически аспект според мен са данните от дисертацията за:

1. Оментин и копептин като полезни биомаркери за преоценка на степента на кардио-метаболитния рисък при ПрeМС, който вероятно не е по-нисък от този при пациентите с МС, т.e лицата с ПрeМС не са (по презумпция) нискорискова група и изискват активна първична профилактика.

2. Пациентите със ЗД тип 2 при ПрeМС, които не са хомогенна група по отношение стойностите на КАКС, т.е. при тях може да се препоръча неговото измерване за по-точна стратификация на СС риск, оценен чрез общоприетите скали, с цел по-ранна превенция.

3. Създаването на практически алгоритъм за асимптомни лица с МС и ПрeМС, при които изследването на КАКС като скринингов метод за субклинична атеросклероза дава възможност за избор на терапевтичен подход: наблюдение, медикаментозно лечение или коронарография с преценка за интервенционална процедура.

Препоръчвам убедено на членовете на Научното жури да гласуват с положителен вот за присъждане на образователна и научна степен “Доктор” по научна специалност 03.01.47 “Кардиология” на д-р Даниела Георгиева Василева – задочен докторант в Клиника по кардиология, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести „проф. Ст. Киркович” на МУ – София.

09.08.2018 г.

Подпись:

Доц. д-р Николай Рунев