



СТ А Н О В И Щ Е

от

проф. д-р Снежанка Томова Тишева - Господинова, дмн, FESC

Ръководител на Катедра "Кардиология, пулмология и ендокринология" - МУ Плевен

Относно: дисертационния труд "СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА КАРДИО-МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК ПРИ МЕТАБОЛИТЕН И ПРЕМЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ" за получаване на образователната и научна степен „Доктор”-научна специалност-кардиология (03.01.17)

Дисертант: Д-р Даниела Георгиева Василева - Медицински Университет – София, Медицински факултет, Катедра „Пропедевтика на вътрешни болести”, Клиника по кардиология при УМБАЛ „Александровска” за присъждане на образователна и научна степен “Доктор” по научно направление “Кардиология”- докторска програма „Кардиология”.

I. Процедура по защитата:

Със заповед на Ректора на Медицинския университет – София № РК 36-1057/20.06.2018 г. съм определена да изготвя становище на дисертационния труд на Д-р Даниела Георгиева Василева - асистент в Медицинския университет – гр.София, за придобиване на образователната и научна степен „доктор” на тема: СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА КАРДИО-МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК ПРИ МЕТАБОЛИТЕН И ПРЕМЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ “ по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина и научна специалност - 03.01.47 „Кардиология”. Нямам общи трудове и конфликт на интереси с дисертанта.

II. Актуалност и значимост на дисертационния труд:

Метаболитният синдром е констелация от симптоми и лабораторни показатели, които увеличават сърдечно-съдовия риск на пациентите. Увеличаващата се честота на затлъстяване сред населението е с многостранна генеза и включва поведенчески, генетични и фактори от околната среда. Продължителното покачване на телесното тегло, на количеството на висцерална мастна тъкан, заседналият начин на живот, нездравословният хранителен режим отключват каскада от процеси, довеждащи до развитието на метаболитен синдром. Съвременната концепция за ролята на висцералната мастна тъкан се трансформира и обогатява с откриването на нови биомаркери, произвеждани от адипоцитите. При пациенти с метаболитен синдром и захарен диабет тип 2 техните стойности са сигнификантно понижени или повишени. Инсулин-чувствителни пациенти показват по-високи нива на оментин. Стремежа за ранна диагностика и превенция на този синдром довежда до въвеждането на понятието преметаболитен синдром, което позволява по-ранно фокусиране върху решаването на проблема. Анализът на новоустановени биомаркери и възможни корелативни връзки с известни рискови фактори е нова стъпка за ранната диагностика и превенция на МС.

III. Структура на дисертацията:

Дисертационният труд е написан на 118 стандартни печатни страници, онагледен с 37 фигури и 16 таблици и включва: съдържание (2 стр.), съкращения (2 стр.), въведение (1 стр.), литературен обзор (38 стр.), цел и задачи (2стр.), материал и методи (6 стр.), собствени резултати (26 стр.), обсъждане(24) , изводи (1 стр.),приноси (1 стр.),библиография (10 стр.) и списък на публикациите свързани с дисертационния труд (1 стр.) Библиографията съдържа 134 заглавия, от които 37 на кирилица и 97 на английски. 3 автоцитата.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани 4 публикации и 3 презентации - 2 представени на Националния конгрес по Кардиология 2014г., 1 на PreHypertension, Hypertension & Cardio Metabolic Syndrome Conference, February 22-25, 2018, Venice, Italy

Литературен обзор:

Литературният обзор е подробен и задълбочен. Специално трябва да се отбележи, че мнозинството от цитираните източници са публикувани за периода 2010-2016г. Впечатлява познанието върху българския опит в изучаването на различните аспекти на МС. Изложението е логично структурирано, стегнато и конкретно. Обзорът представя авторката като добре информиран, критично настроен и задълбочен изследовател. Особено важно е, че литературният обзор завършва с критичен анализ по проблемите, който позволява на д-р Василева да формулира научно-обоснованата цел на проучването.

Цел и задачи и методология на проучването:

Целта е ясно формулирана и напълно съответства на съвременните научни търсения в това направление - да се анализира тежестта на кардио-метаболитния риск при безсимптомни пациенти с метаболитен или премеаболитен синдром чрез сравнителна оценка на: традиционни СС рискови фактори, допълнителни маркери за СС риск (оментин и копептин) и нивата на коронарния артериален калциев скор.

Задачите, които са поставени са реалистични. Те са 5 и са добре дефинирани и адекватни за решаване на поставената цел.

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, мъже-12, жени-11, средна възраст при мъжете-37,9 г. и при жените- 37,5 г.), болни с премеаболитен синдром (n=26, мъже-16, жени-10, средна възраст при мъжете 56,3 г. и при жените 56,9 г.) и пациенти с метаболитен синдром (n=33, мъже-30, жени-13, средна възраст при мъжете-57,4г. и при жените-58,2г.).

Във втората група са включени 171 индивида, при които чрез КТ е изследван коронарният артериален калциев скор. Те са разделени в следните 3 подгрупи: контроли (n=28, мъже- 8; жени 20, средна възраст при мъжете-57,6 г. и при жените-63,0 г), болни с преметаболичен синдром (n=66, мъже-26, жени-40, средна възраст при мъжете-62,5 г. и при жените- 64,8 г) и пациенти с метаболичен синдром (n=77, мъже-52 жени-25, средна възраст при мъжете-62,3 г. и при жените- 64,5 г).

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 преметаболичен и метаболичен синдром.

В изброените групи са използвани клинични (анамнеза и физикален преглед), изобразителни инструментални, лабораторни и статистически методи на изследване. За измерване на Коронарен артериален калциев скор е използван компютърен томограф Toshiba Aquilion One 64-срезов, със следните технически характеристики: ротационно време 375 msec; ефективна изходяща мощност на източниците 500 mA; колимация 2x32x0,5 mm и волтаж на източниците 120 kV.

Статистическият анализ на данните е извършен чрез с програма Software package for statistical analysis (SPSS®), version 18.0

Резултати от проучването:

Резултатите следват поставените задачи и са логично изведени. С оглед поставената задача са потърсени зависимости между някои от традиционните рискови фактори самостоятелно и в комбинация, описани са и анализирани честотата им на разпространение в трите изследвани групи.

В групата с ПреМС се установени различни комбинации от рискови фактори като: артериална хипертония и ЗД тип 2, ЗД тип 2 и дислипидемия, АХ и дислипидемия. Последната комбинация е представена с най-висока честота (86,3%). При изследваните пациенти с МС отново преобладават тези с АХ, дислипидемия, в съчетание със завишени размери на талията (72,1%). При пациентите с ПреМС е отбелязана по-ниска честота на завишени стойности на размера на талията и при двата пола и респективно на по-слабо изразен висцерален обезитет.

В настоящото проучване нивата на оментин бяха изследвани в групата от 82 пациенти - с МС(33), ПреМС(26) и контролите(23). Резултатите показват статистически значимо по-ниски стойности на оментин при ПреМС в сравнение с контролите, но не се открива сигнификантна разлика в средните стойности на този биомаркер между лицата с ПреМС и тези с МС, т.е. тези данни подкрепят възможната хипотеза за ролята на оментин като показател за преоценка на степента на кардио-метаболичния риск при ПреМС, който вероятно не е по-нисък от този при пациентите с

МС. Установени са важни статически значими корелации между нивата на оментин и липидните показатели.

Данните от изследването потвърждават, че при МС са налице сигнификантно пониски стойности на оментин спрямо здравите контроли. Средните плазмени концентрации на оментин при МС и ПреМС са подобни. Това проучване е първото проведено в България, в което плазмените нива на копептин са анализирани при пациенти и с метаболитен, и с преметаболически синдром (МС и ПреМС).

Особен интерес представляват резултатите за лицата с ПреМС, потърсени са възможните зависимости между стойностите на копептин и основните показатели за кардио-метаболически риск. При лицата с ПреМС са установени също сигнификантно по-високи нива на копептин, но те са повишени в сравнима степен с тези при МС. Нивата на копептин при изследваните пациенти с ПреМС са съизмерими с тези при МС, без, обаче, да има корелация с размера на талията и в двете групи. ПреМС също може да се асоциира с повишен кардио-метаболически риск чрез общ с МС патогенетичен механизъм, но независим от абдоминалния обезитет

Според литературни данни коронарният артериален калций е асоцииран с риска от развитие на коронарна съдова болест. Представени са данни, които показват, че от пациентите с МС: 33.8% са с висок КАКС (> 400 AU), а 55.9% са с нисък - 0-100 AU, т.е. установява се, че МС не е хомогенна група по отношение на КАКС. Сходни са данните и за групата с ПреМС: 66.6% имат нисък КАКС (реално нискорискови пациенти), но 25.8% са с интермедиерен КАКС (100-400 AU), което е показателно за прогресия на атеросклеротичния процес в коронарните артерии.

Изводи:

В заключението са обобщени най-важните резултати от проучването. Дисертационният труд завършва със седем добре структурирани изводи. Авторът оформя 4 оригинални и 4 потвърдителни приноса, които приемам.

Авторефератът е структуриран съобразно изискванията. Съдържанието му напълно съответства на дисертационния труд. Графиките и таблиците са под същите номера като в дисертацията

IV. Критични бележки:

1. В т.н. първа група изследвани пациенти, контролната група спрямо ПреМС и МС при изследване на оментина и копептина е със средна възраст за жени и за мъже съответно с 19.4 и 20,3г. по-млада от тази в другите две групи. Като се има предвид некоригируемото влияние на възрастта както върху всеки СС рисков фактор, така и върху хода на артериалната хипертония, захарния диабет тип 2, така и върху самия атеросклеротичен процес, то подобна група намалява съществено достоверността на сравнителния анализ. Много по-голяма е статистическата тежест в сравнението между другите две групи.

2. Тежестта на дисертационния труд би била по-голяма ако е върху групи от по-голям брой пациенти по отношение изследването нивата на оментина и копептина и корелативните им връзки с други известни рискови фактори за ССЗ.

3. Съществен би бил резултата при търсене корелативна зависимост с т.н. атерогенна дислипидемия, която е типична за изследваните пациенти.

V. Заключение:

Дисертационният труд д-р Даниела Георгиева Василева по своята актуалност и мащабност отговаря на научните критерии за докторска дисертация (според ПРАС на МУ-София). Авторката доказва уменията си да разработва и анализира научен при това собствен клиничен материал. Направените критични бележки не променят добрите ми впечатления от дисертацията. Това ми дава основание да предложа на уважаемото Научно жури да гласува позитивно за присъждане на образователната и научната степен „ доктор” на д-р Даниела Георгиева Василева.

20.08.2018г.

Автор: Проф. д-р Снежанка Тишева, дмн

