

До

Председател на Научно жури,

Съгласно Заповед № Р-109-171/ 28.03.2025 г.

на Ректора на Медицински университет

„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Проф. д-р Димитър Райков, д.м.н.

Рецензия

от проф. д-р Мария Миткова Орбецова, дм

Научна специалност “Ендокринология и болести на обмяната”

Ръководител Катедра по Ендокринология и болести на обмяната, МФ, МУ – Пловдив,

Изпълнителен директор, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ ЕАД, София

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен **“доктор”**

на **д-р Иван Георгиев Енев**, докторант в редовна форма на обучение,

на тема **„Микронутриентна суплементация при пациенти с диабет тип II на лечение с метформин“**

по докторска програма: **„Хигиена (вкл. трудова, комунална, училищна, радиационна и др.)”**

с научен ръководител: **проф. д-р Дарина Найденова Христова, дм**

I. Процедурни изисквания

Избрана съм за външен член на Научно жури със Заповед № Р-109-171/ 28.03.2025 г. на Ректор на МУ-Варна по защита на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "доктор" на д-р Иван Георгиев Енев в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт по професионално направление 7.1. „Медицина” и научна специалност „Хигиена” (вкл. Хранене и диететика), за нуждите на Катедра „Хигиена и епидемиология”, ФОЗ, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна

Докторант в редовна форма на обучение д-р Иван Георгиев Енев представя всички необходими за рецензиране материали в съответствие с Регламент за придобиване на ОНС „доктор”, вкл. дисертационен труд, автореферат, автобиография, административни документи, публикации.

II. Биографични данни

Д-р Иван Георгиев Енев придобива средно образование в ГПФЕ „Анри Барбюс“ – Враца (1979-1984 г.). Висшето си образование по медицина завършва през 1992 г. във Висш Медицински институт – София.

За периода 1992-1998 г. провежда специализация по детски болести в МУ-София и успешно придобива специалност по педиатрия. От 2002 г. до 2005 г. провежда специализация по „Обща медицина“. Допълнително, от 1993 г. до 1995 г. провежда специализация по хомеопатия в London College of Classical Homeopathy със съответен сертификат, а от 1995 г. до 1999 г. – специализация по клинична хомеопатия в МУ-София, CEDH – France с придобиване на диплома за компетентност по клинична хомеопатия.

Д-р Иван Енев работи първоначално като педиатър в Окръжна болница – Враца от 1998 г. до 2000 г., впоследствие като общопрактикуващ лекар и педиатър от 2000 до 2020 г. в амбулаторна практика.

Д-р Иван Енев е преподавател по клинична хомеопатия от 1997 г. и до момента; от 2011 г. е координатор педагогически дейности.

Д-р Иван Енев е зачислен за редовна докторантура към МУ-Варна през 2019 г. по научна специалност „Хигиена“ (вкл. Хранене и диететика). От 2022 е член на управителен съвет на Национална асоциация практическа диететика и интегративна медицина.

Владее руски, английски и френски чужди езици.

Членува в следните научни дружества:

Български лекарски съюз,

Национално сдружение на общопрактикуващите лекари в България

Българска педиатрична асоциация,

Българска медицинска хомеопатична организация – Председател 2001-2002 г.,

Главен секретар по научната дейност 2002-2024 г.

III. Актуалност на темата

Дисертационната разработка е посветена на микронутриентната суплементация при пациенти със ЗД тип 2. Темата е изключително актуална, като се има предвид пандемията от ЗД, особено тип 2, в световен мащаб и широкото използване на метформин като първа линия на лечение при значителна част от заболяните, независимо от навлизането на новите терапии, фокусирани върху сърдечно-съдовия риск. Известно е, че метформин, макар и с малко значими странични ефекти, е свързан с определени нутритивни дефицити – най-вече на витамин В12, но също така на фолиева киселина и други микронутриенти. В условията на продължително лечение и полиморбидност при лицата със ЗД, поддържането на оптимален нутритивен статус е от съществено значение за общото здраве, гликемичния контрол, превенцията на свързаните с диабета усложнения и качеството на живот. Изследването на микронутриентните дефицити и на ефекта от съответна суплементация при тази популация има важно клинично значение с оглед формиране на подходящ терапевтичен режим. Въпреки че съществуват някои международни публикации по тематиката на

дисертационния труд, целенасочени изследвания върху микронутритивни нарушения, базирани на национална популационна извадка и в условията на лечение според нашата здравеопазна система, липсват. Получените резултати биха могли да бъдат внедрени в клиничната практика и да послужат като основа за препоръки относно рутинното проследяване и суплементиране с някои микроелементи и витамини при хора със ЗД тип 2 принципно, както и на лечение с метформин.

На база гореизложеното оценявам темата и заложената идея на дисертационната разработка като актуални, с определена теоретична и практическа значимост.

IV. Структура на дисертационния труд; цел и задачи; материал и методи; резултати, обсъждане, изводи.

Дисертационният труд обхваща 163 стандартни машинописни страници и е правилно структуриран по отношение на основните компоненти. Материалът е онагледен с 15 фигури, 30 таблици и 9 приложения.

Литературният обзор (52 стр.) е целенасочен и разглежда всички антидиабетни медикаменти в светлината на приложението им според съвременните консенсуси като акцент е поставен върху метформина. Дискутирана е ролята на редица микронутриенти в обмяната на въглехидратите и хода на развитие на хипергликемията при ЗД. Тук попадат витамините група В – тиамин (вит. В1), рибофлавин (вит. В2), ниацин (вит. В3), пантотенова киселина (вит. В5), пиридоксин (вит. В6), биотин (вит. В7), фолиева киселина (вит. В9), и кобаламин (вит. В12), за които е известно, че нямат депа в тялото и е необходимо да бъдат редовно доставяни с храната. Дефицитът на витамините от група В е един от многото фактори, който може да допринесе за развитието на диабетна невропатия. Систематизирано са разгледани и мастноразтворимите витамини - вит. А, вит. D, вит. Е, вит. К с много ценни и най-нови данни относно ефектите върху бета-клетките и функцията на панкреаса, както и механизмите на повлияване на редица метаболитни процеси. Това касае и различните електролити – натрий, калий, калций, фосфор, магнезий, хром, желязо и характерните им отклонения при ЗД, които са подробно представени.

Основен компонент на обзора са макар и оскъдните данни относно настоящите сведения и препоръки относно суплементацията с микронутриенти при ЗД тип 2. Към момента няма общоприет модел на суплементация при лица със ЗД2 в световен мащаб по отношение на диагностицирането на евентуални микронутриентни дефицити, както и типа суплементацията – с монокомпонентни или с поликомпонентни съставки. Акцентира се, че персоналната оценка на хранителния и здравен статус трябва да е основата за изграждане на подход към необходимата суплементация в клиничната практика.

В *резюме*, обзорът е професионално структуриран, научно аргументиран и актуален, отговарящ на изискванията за дисертационен труд. Сам по себе си предоставя ценна информация и указания за клиничната практика.

Целта на дисертационната разработка е да се установи микронутриентният статус при лица със ЗД тип 2 на фона на монотерапия с метформин като се оценят хранителните им навици и необходимостта от суплементация. Поставената цел е ясно формулирана, подходът към темата е задълбочен и балансирано комбинира фундаментални и клинично значими аспекти.

Задачите са оформени като 7 на брой, логично свързани са с основната цел и обхващат всички основни аспекти, необходими за нейното постигане – от установяване на дефицити и анализ на връзката им с клинични параметри, до оценка на ефекта от суплементация и разработване на практически препоръки за клиничната практика. Особено силна страна на формулировката е интегрирането на интердисциплинарен подход, включващ медицинска нутрициология, клинична практика и здравно образование. Общият замисъл на изследването демонстрира системност и научна обоснованост, като създава възможност за практически принос в управлението на хората със ЗД тип 2, лекувани с метформин.

Използваните подходи при изграждането на **дизайна** на клиничното проучване, **материалът и методите** са адекватни на целта на разработката и поставените задачи.

Дисертационният труд представя проспективно, отворено проучване, проведено в периода от 20.03.2021 г. до 26.03.2024 г., което обхваща амбулаторни пациенти с диагноза ЗД тип 2, лекувани с метформин и следващи диетичен режим. Изследването е реализирано в рамките на регулярни диспансерни прегледи през тримесечни интервали в кабинет по обща медицина към ДКЦ 2 – Враца. От общо 190 пациенти със ЗД тип 2 в амбулаторната практика на изследователя, са подбрани 48 лица, отговарящи на яснио формулирани включващи критерии. В рамките на проучването са осъществени общо 1 410 диспансерни прегледи на всички пациенти със ЗД тип 2, като при включените в активната извадка 48 пациенти са проведени 172 индивидуални прегледа. Методиката е съобразена с реалната клинична практика, осигурява проследимост на наблюденията и позволява интегриране на клинични, лабораторни и поведенчески (хранителни) данни в единен аналитичен модел.

Дизайнът включва сравнителен модел преди и след лечение, като участниците служат като собствени контроли. В рамките на редовните диспансерни прегледи се измерват различни метаболитни и биохимични показатели, включително нивата на микронутриенти и гликиран хемоглобин. Проучването използва сериен подход, при който пациентите преминават през последователни прегледи, на които се оценява лечението, хранителния статус и се извършват лабораторни изследвания. Създадени са хранителен дневник и анкета за честотата на консумация на различни видове храни, които участниците в проучването попълват след обучение.

Статистическата обработка е на високо съвременно ниво, реализирана с помощта на софтуер Jamovi версия 2.6.

Описанието на **резултатите** заема 43 страници и е добре структурирано и онагледено. Данните от разработката показват, че дефицит на витамин D се наблюдава при 58% от изследваните лица, но само половината от тях реагират на стандартната доза от 2000 UI витамин D3 - при някои пациенти са необходими по-високи дози (5000 UI) за постигане на нормални нива. От обхванатите лица със ЗД тип 2 на лечение с метформин 68.75% имат дефицит на витамин B12, което може да бъде свързано с дългосрочната употреба на този медикамент, нарушаващ усвояването на витамина. Пероралната суплементация с 1000 µg витамин B12 е ефективна само при половината пациенти, докато за останалите се налага преминаване към мускулно приложение, поради трудно възстановяване нивата му. Недостиг на фолати се установява в 16.67% от проучените, но лечението с 5 mg дневно успешно преодолява дефицита при 75% от тях, т.е. стандартната суплементация се оказва ефективна. При 66.67% от пациентите се установява дефицит на магнезий, като за корекция е необходима висока доза магнезиев оротат (3 таблетки дневно).

Дисертантът е установил ниска информираност относно значението на лечебното хранене и съдържанието на микронутриенти в храните за здравословния начин на живот и е изготвил подходящи за клиничната практика въпросници: анкета за информираността на лицето относно храненето, анкета за хранителните навици на лицето и опростен наръчник за здравословно хранене при ЗД2 с чек лист.

Обсъждането е построено логично и е структурирано според представянето на резултатите. Прочитава доброто познаване на разработваната тема от страна на дисертанта, вникване в заложените идеи и целенасочен анализ на показателите с възможност за интерпретацията им и съпоставяне с литературни данни.

Окончателните изводи са 10 на брой и представляват кратък обобщен анализ на резултатите по отношение на основните аспекти на разработката. Общо взето, изводите показват, че дефицитите на микронутриенти са често срещани при пациенти със ЗД тип 2 на монотерапия с метформин, което обуславя нуждата от целенасочено и прецизно наблюдение и индивидуализирана суплементация, за да се предотвратят усложнения.

Библиографията е изчерпателна, отговаря на изискванията – обхваща 315 базисни и съвременни литературни източника - 4 на кирилица, 311 на латиница.

V. Приноси

С резултатите от настоящата пионерна за нашата страна дисертационна разработка авторът прави значителен принос в разширяване цялостните познания относно микронутриентния статус при неподбрана извадка от лица със ЗД тип 2 на монотерапия с метформин в амбулаторната практика като обосновава изводите с надеждни доказателства. Данните показват висока честота на дефицит на витамин D (58.3%), витамин B12 (68.75%), витамин B9 (16.67%) и магнезий (66.67%), което обуславя необходимостта от активен скрининг и мониторинг на тези показатели в клиничната практика. Това е принос с оригинален характер, тъй като аналогично проучване в нашата страна не е извършвано. Още повече, че са намерени съществени разлики в честота на микронутриентните дефицити в сравнение с проучвания в други националности. Така, настоящото проучване установява двукратно по-висока честота на дефицит на вит. B9 и магнезий и неколкосткратно по-висока честота на вит. B12 при обхванатите лица със ЗД тип 2 на монотерапия с метформин от съобщените в литературата.

И с научно-теоретичен и клинично-приложен принос са данните, че при вече възникнал дефицит на вит. B9, B12 и магнезий хранителната интервенция, изразяваща се в повишена консумация на определени хранителни групи, не е достатъчно ефективна и се налага адекватна суплементация, както и че при значима част от изследваните лица са необходими по-високи от стандартните дози за корекция на установените дефицити, налагащо персонализиран подход извън стандартните схеми.

С важен практически принос са пионерните резултати и изводи от настоящата дисертация, водещи до разработка на препоръки за *диагноза, мониторинг и подходяща суплементация на микронутриентни дефицити* при хора със ЗД тип 2, особено на фона на дълготрайно лечение с метформин. В рамките на проучването са предложени конкретни насоки за рутинно проследяване на микронутриентния статус по време на диспансерните прегледи, включително използване на MCV като достъпен лабораторен маркер за вероятен дефицит на витамин B12. Предложени са и

структурни промени, включващи актуализация на пакета от лабораторни изследвания, финансирани от НЗОК, с включване на витамини D, B12 и B9 поне веднъж годишно при пациенти на лечение с метформин.

Много ценни са и предложените за внедряване *инструменти за работа в амбулаторната практика* - въпросник за информираността на хората със ЗД2 относно диетичното хранене, анкетна карта за хранителни навици, както и обучителните материали за лекари и наръчник за самоконтрол на храненето, адаптирани към условията на амбулаторното проследяване в нашата страна

Обобщено, представеният дисертационен труд акцентира върху един от сравнително слабо проучените, но същевременно клинично значими аспекти в съвременното управление на ЗД тип 2 – микронутриентния статус и ролята на суплементацията при терапия с метформин. Авторът основателно подчертава, че медицинското хранене (medical nutrition therapy) при ЗД тип 2 трябва да бъде съобразено не само с макронутриентния състав, но и с осигуряването на адекватен внос на витамини и микроелементи, участващи в редица метаболитни процеси, които са нарушени при това хронично заболяване. В България липсват систематизирани и представителни изследвания, посветени на нутриентните дефицити при лица със ЗД тип 2, в частност при тези, лекувани с метформин – медикамент, за който съществуват доказателства за индуциране на дефицит на витамин B12 и други витамини от група B. В този контекст настоящият труд се отличава с висока степен на актуалност, научна значимост и потенциал за практически принос в клиничната диabetология и нутрициология.

Приемам самооценката на д-р Иван Енев относно приносите на дисертационната разработка, оформени като такива с оригинален характер и с потвърдителен и приложен характер.

VI. Публикационна активност

Във връзка с дисертацията д-р Иван Енев посочва 3 публикации като първи автор в българска научна периодика и 4 участия в национални научни форуми (първи автор в 3). *Препоръка за увеличение на публикационната активност на база получените резултати.*

VII. Автореферат

Представеният автореферат е правилно структуриран, съдържа всички изискуеми реквизити и отразява най-важните аспекти от разработката, с което отговаря на изискванията на Правилника на МУ-Варна като съдържание и оформление.

VIII. Заключение

Въз основа на гореизложеното, считам че дисертационният труд на д-р Иван Георгиев Енев е с навременен и необходим принос в областта на диabetологията и нутрициологията, с потенциал за пряко приложение в клиничната практика. Представлява оригинална научно-изследователска разработка с изпълнени цели и задачи, отговаряща на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за устройството и дейността на МУ-Варна за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по докторска програма „Хигиена (вкл Хранене и диететика)“.

Давам **положителна рецензия** и убедено препоръчвам на членовете на уважаемото Научно жури да дадат **положителен вот** за реализиране на процедурата по присъждане на докторска степен на д-р Иван Георгиев Енев въз основа на представения от него дисертационен труд. Д-р Енев е лекар с дългогодишен стаж и опит, с изградени умения и компетентности в областта на общата медицина, педиатрията, клиничната хомеопатия и диетологията, което допринася за внедряване в практиката на научните му разработки.

20.05.2025 г.

София

Подпис:

/проф. д-р М. Орбецова/

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679