

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ВАРНА
„Проф. д-р Параскев Стоянов“

Ул. „Марин Дринов“ 55, Варна 9002, България
Тел.: 052/ 65 00 57, Факс: 052/ 65 00 19
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg



MEDICAL UNIVERSITY - VARNA
„Prof. Dr. Paraskev Stoyanov“

55, Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria
Tel.: +359 52/ 65 00 57, Fax: + 359 52/ 65 00 19
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg

РЕЦЕНЗИЯ

На д-р КАЛОЯН ЦВЕТАНОВ ЦОЧЕВ

Относно дисертационен труд на тема

**„ОЦЕНКА НА МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК ВЪВ ВРЪЗКА С
ВИСЦЕРАЛНАТА МАСТНА МАСА И ФИЗИЧЕСКАТА АКТИВНОСТ
ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1 С ГОЛЯМА
ДАВНОСТ“**

за присъждане на образователно-научна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1.

Медицина и научна специалност „Педиатрия“,

Научни ръководители: Проф. д-р Виолета Йотова, д.м.н.

Рецензент:

доц. д-р Соня Василева Галчева, д.м.

Педиатър-ендокринолог, Катедра по педиатрия, Медицински университет

„Проф. Д-р Параскев Стоянов“- гр. Варна

Съгласно заповед на Ректора на МУ „Проф. д-р Парскев Стоянов“ - Варна № Р-109-293/ 11.07.2025 г., чл. 71, ал. 1, ал. 2 и ал. 4 от Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Варна, съм определена за член на НЖ по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по докторска програма „Педиатрия“, професионално направление 7.1 Медицина, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт с кандидат д-р Калоян Цветанов Цочев, докторант в редовна форма на обучение, зачислен със заповед № Р-109-27/15.01.2018 г. Съгласно протокол № 1/22.07.2025 г. от заседание на НЖ представям изготвена от мен рецензия съобразно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за развитие на академичния състав на МУ – Варна.

Контакти на рецензента:

МУ – Варна, Катедра по Педиатрия

Бул. „Христо Смирненски“ 1, УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД
гр. Варна 9010

e-mail: sonya_galcheva@mail.bg

тел: 0898645035, сл. тел. 052/978-360

Рецензирането на дисертационният труд на д-р Калоян Цочев на тема **„ОЦЕНКА НА МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК ВЪВ ВРЪЗКА С ВИСЦЕРАЛНАТА МАСТНА МАСА И ФИЗИЧЕСКАТА АКТИВНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1 С ГОЛЯМА ДАВНОСТ“** и предоставените от кандидата материали, се основава на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за развитие на академичния състав на МУ – Варна. Етапите на докторантурата са спазени, няма промяна на първоначалната тема и научния ръководител.

1. Кратки биографични и професионални данни за кандидата.

Д-р Калоян Цочев е роден на 22.01.1990г. в град Казанлък. Дипломира се през 2015 г. като магистър по медицина в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна. През 2022 г. придобива специалност по Педиатрия. През 2023 г. е зачислен като специализант по детска ендокринология и болести на обмяната, с предстоящ изпит за придобиване на специалност през 2026 г. През 2015 г. е назначен като лекар към екипа на I ДК при УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД - Варна, а от 2019 г. е част от екипа на детско отделение за интензивно лечение (ДОИЛ) на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД - Варна.

От 2015 г. е съ-изследовател към проекта „Feel4Diabetes“, финансиран от Европейската комисия чрез инструмента ХОРИЗОНТ2020 (2014-2019 г.) и проекта „SWEET“, насърчаващ създаването на референтни центрове за грижа на деца и юноши с диабет, а от 2021 г. участва в проекта „DigiCare4You“ (по програма Horizon 2020).

Д-р Цочев е носител на няколко обучителни гранта (GACD/FAPESP, Бразилия, 2018; ESPE annual meeting 2019; ISPAD Science school 2021; DOM school 2022; Hening Andersen Education program school 2024), а през 2020 г., 2021 г., 2022 г., 2023 г., 2024 г. е реципиент на стипендия от Националната програма „Млади учени и постдокторанти“ към МОН на Р. България. Дисертантът е част от екипа, спечелил финансиране от Фонд „Научни изследвания“ на Министерството на образованието и науката през 2017 г. за мултидисциплинарния проект на тема „Сърдечно-съдов и метаболитен риск, свързани с висцералната мастна маса, при пациенти с дългогодишен тип 1 захарен диабет“ (договор ДН 13/3 от 14.12.2017 г.), част от чиито резултати са представени в настоящата научна дисертационна работа.

Участва активно в обучителни семинари към Катедрата по педиатрия при МУ – Варна и е хоноруван асистент към същата Катедра. Активно участва в международни и национални педиатрично-ендокринни конгреси и обществени инициативи, подкрепящи детската ендокринна медицинска общност и нейните пациенти.

Д-р Цочев постепенно придобива компетенция за изпълнение на преподавателската си дейност и адекватни професионални умения за

изпълнение на дейността по дисертационния си труд. Член е на няколко научни дружества и организации - Български лекарски съюз, Българско национално сдружение по детска ендокринология, Варненско дружество по детска ендокринология, ESPE, ISPAD. Владее английски език – отлично ниво.

Към момента дисертантът има над 78 статии и научни съобщения, 34 от които в списания с импакт фактор, с h-индекс 14 според данни на Google Scholar към 2025 г., с 979 цитирания към момента му на участие в настоящия конкурс.

2. Дисертационен труд.

А. Въведение и актуалност на проблема

Тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) е хронично заболяване, чието диагностициране в детска възраст изисква внимателен контрол, наблюдение и управление през целия период на юношеството, зрелостта до достигане на старческа възраст. В същото време епидемията от детско-юношеско наднормено тегло (НТ) и затлъстяване нараствайки лавинообразно в световен мащаб, с трикратно увеличение в честотата за период от около 3 десетилетия, съпътствано от значимо покачване в честотата и разпространението на придружаващите ги сърдечно-съдови и метаболитни ко-морбидности. Всичко това е предпоставка НТ и затлъстяването да се превърнат в значим социален проблем и за пациентите с Т1ЗД, което обуславя и нарастващия стремеж към изучаване на ролята на метаболитно активната висцерална мастна тъкан и съпътстващото възпаление в патогенезата на усложненията при Т1ЗД.

Доказва се, че регулярната физическа активност (ФА) подобрява не само общото здраве, но и намалява риска от НТ, затлъстяване и някои хронични заболявания. При пациентите с Т1ЗД осъществяването на рутинна двигателна активност се асоциира с възможност за постигане на по-добър диабетен контрол и подобрение на инсулиновата чувствителност, благосъстоянието и дълголетието на пациентите. Въпреки това, наличните и достъпни данни за ФА при пациентите с Т1ЗД с голяма давност на заболяването все още са оскъдни.

Мониторирането на пациентите с T13Д, с конкретна навременна ангажираност и с цел избягване на настъпването на усложнения, е от изключителна важност в научен и здравно-профилактичен план. В нашата страна към момента на започване на настоящата разработка на д-р Цочев не съществува друг научен труд, насочен към изследването и оценката на метаболитния риск във връзка с висцералната мастна маса и физическата активност при пациенти с T13Д с продължителна давност.

Поради всички тези причини избраната тема на дисертационния труд е актуална, иновативна, с изключително значение не само за науката, но за клиничната работа, което допринася за още по-значимия принос на този приложно-научен проект.

Б. Характеристика, обем и структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Калоян Цочев е разработен на 188 печатни страници и е онагледен с 54 таблици, 32 фигури и 4 приложения. Написан е на добър български език, стилът е ясен, с прецизно обсъждане на получените резултати и данните в научната литература.

Дисертационният труд е съставен от - съдържание - 3 страници; използвани съкращения в текста - 3 страница; въведение - 2 страници; литературен обзор - 36 страници; предпоставки, цел и задачи - 2 страници; дизайн и методи - 15 страници; резултати - 51 страници; обсъждане - 34 страници; изводи - 2 страници; приноси - 1 страница; заключение - 1 страница; научни публикации и съобщения, свързани с дисертационния труд - 2 страници; приложения - 8 страници; книгопис - 26 страници; благодарности - 1 страница. Списъкът на цитираната литература включва 390 заглавия, от които 12 на кирилица и 378 на латиница.

Съдържанието на дисертационния труд е добре структурирано и балансирано в отделните раздели. Списъкът на научните публикации на кандидата обхваща 2 пълнотекстови публикации и 4 участия с доклади на 2 международни научни конференции. Във всички публикации д-р Цочев е първи

автор. Научната активност на дисертанта е съобразена с нормативните изисквания.

Б.1.) Литературен обзор

В литературния обзор е направена систематизация на резултатите на проучванията в световната литература, голяма част от които ($n=119$ или 30,5%) са публикувани през последните пет години, което е доказателство за добрата теоретична подготовка на кандидата, с широки познания върху темата на дисертацията и най-новите проучвания в областта.

В обзора си д-р Цочев разглежда наличните епидемиологични данни в световен мащаб и в България за Т13Д и асоциираните рискови фактори за възникване на заболяването, свързаните с него остри и хронични усложнения (хипогликемия, ДКА, нефропатия, ретинопатия, намалена костна плътност и повишена чупливост на костите) при пациенти с дългогодишна давност на диабета. Дисертантът задълбочено разглежда структурата, характеристиките и функцията на мастната тъкан като ендокринен орган; представя информация относно рисковите фактори за развитие на затлъстяване и ИР при пациентите с Т13Д, за ползваните в клиничната и епидемиологична практика индекси за оценка на инсулинова чувствителност и резистентност (HOMA-IR, TryGl, QUICKI, ТрГ/HDL, VAI), представя задълбочено ползваните в клиничната практика маркери за оценка на наличието на висцерално затлъстяване (с фокус върху епикардната мастна маса) и за измерване на коронарния артериален калциев скор за оценка на сърдечно-съдовия риск, с приложение на двойната рентгенова абсорбциометрия (DEXA) за измерване на телесния състав и определяне и на костна плътност.

В последващата част на обзора, д-р Цочев представя задълбочено и аналитично клиничното и здравно значение на физическата активност (ФА), включително и сред пациенти с дългогодишен Т13Д/Т23Д, като разглежда формите на потенциална двигателна активност (аеробна, анаеробна и смесена) и ефекта им върху глюкозната хомеостаза, предоставяйки обобщена информация относно наличните към момента ползвани обективни (акселерометри,

педометри и GPS устройства) и субективни (въпросници, дневници, интервюта) методи за измерване на ФА.

Кандидатът анализира и публикуваните до момента научни данни относно риска от ССЗ и КСБ при наличие на диабет и потенциалните методики и скали за прогнозиране на фатално или нефатално СС събитие при пациенти с диабет, а в последваща подчаст на изготвения обзор, д-р Цочев предоставя задълбочено информация за някои от основните лабораторни маркери с метаболитно значение с подчертан фокус върху адипонектин, лептин, тумор некротизиращ фактор- α , айризин, интерлевкин-6 и свързващия половите хормони глобулин.

Последната част на обзора на дисертационния труд разглежда ролята на някои социално-икономически фактори (тютюнопушене, употреба на алкохол, неправилни хранителни навици) върху риска за развитие на диабет и настъпването на асоциирани усложнения, като отново се демонстрира добра теоретична подготовка на кандидата, с широки познания върху темата на дисертацията и най-новите проучвания в областта.

Б.2.) Цел, задачи и работна хипотеза

Задълбоченият и аналитичен преглед на литературната справка и доброто познаване на научната материя спомога за формулирането на предпоставките за избор на темата с извеждане на **ясната цел на дисертационния труд**, а именно: да се оцени метаболитния риск във връзка с висцералната мастна маса и физическата активност при пациенти с тип 1 захарен диабет с голяма давност.

С оглед осъществяване на поставената цел, дисертатът формулира 6 основни задачи за изпълнение:

1. да се съберат данни относно нивото на диабетен контрол и метаболитния профил на лица с дългогодишен тип 1 захарен диабет, заболели в детска възраст.
2. да се провери ролята на ВММ за метаболитния риск и отношението ѝ към метаболитния контрол в популация на пациенти с дългогодишен T13Д.

3. да се сравнят утвърдени методи за изчисляване на ВММ и взаимовръзката им с някои биохимични показатели с метаболитно значение при Т13Д.
4. да се оцени ФА и ролята ѝ за метаболитния контрол при пациенти с дългогодишен Т13Д.
5. да се оцени връзката между ФА и други фактори, свързани със сърдечно-метаболитния риск при пациенти с Т13Д.
6. да се определи значението на някои социални, поведенчески и социо-демографски фактори за метаболитния контрол при пациенти с Т13Д с голяма давност.

Б.3.) Участници и методи

В хода на изработването на дисертационния труд, д-р Цочев демонстрира добра теоритична и практическа подготовка, които спомагат за успешно осъществяване на поставените цел и задачи.

Основен таргет за включване в проучването са пациенти с Т13Д, заболели в детско-юношеска възраст, като за набиране на участници за проучването са предприети различни и успешни стратегии от страна на дисертанта.

Ясно са дефинирани критериите за участие или изключване от проучването, като е планирано крайно участие на до 180 индивида в съотношение 2:1 случаи към контроли, от които до 120 лица с поне 15-годишна давност на Т13Д диабет и до 60 здрави лица, съответстващи по възраст, пол и ИТМ.

Ясно е представен двуетапният протокол за оценка на приелите участие пациенти/здравни контроли с подробно разписани процедури и методи за оценка, като всички изследвания са проведени на територията на структури и диагностично-лечебни звена към УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна.

Проучването е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания при МУ – Варна. Всички участници са подписали формуляр за ИС за участие.

Използваните методи включват организационни методи (база и структура на провеждане), многопрофилно структурирано интервю, ауксология/антропометрия, клиничен преглед, лабораторни методи (с изследване на хематологични показатели, глюкоза, гликиран хемоглобин, инсулин, общ биохимичен и липиден панел, изследване на урина (МАУ), специфични метаболитни показатели (адипонектин, II-6, TNF- α , лептин, SHBG, айризин), образни изследвания (КТ на епикардна МТ, измерване на коронарния калциев скор (CACS), DEXA денситометрия), изчисление на специфични маркери на инсулинова резистентност/чувствителност (HOMA-IR, Трг/HDL-с, VAI, LAPi, QUICKI, TryGI), измерване на ФА в реално време посредством GCDC акселерометър (2011 Hookie Technologies Ltd), с отчетане на ОБК, ДБК и метаболитен еквивалент, оценка на СС риск чрез приложение на алгоритъм STENO Type 1 Risk Engine (STENO 1).

Статистическите методи са избрани подходящо и позволяват достоверно обработване на получените данни с приложение на дескриптивен анализ на количествените (средна аритметична и стандартно отклонение, медиана; ранг) и качествените данни (абсолютен брой и относителен дял); параметричен тест за оценка на хипотези (Unpaired samples Student's t-test); анализ за рангова корелация (Spearman's rho). Статистическото оценяване за параметрите в популацията, от която е подбрана извадката е представено чрез 95% доверителен интервал (95%CI). Нивото на статистическа значимост е възприето като стойности $p \leq 0.05$.

Б.4.) Собствени резултати

В този раздел д-р Цочев описва подробно и демонстрира успешното изпълнение на всяка една от поставените задачи, свързани с изпълнението на основната цел на научния му труд. Те са много добре онагледени с голям брой фигури и таблици.

В първи подраздел са представени обобщение данни на участниците (пациенти с диабет и здрави контроли), с разглеждане на специфичните профилни характеристики на двете групи. Въпреки впечатляващата данна за участието на пациент с близо 60-годишна давност на диабета, авторът ясно демонстрира наличието на незадоволителен контрол при над 84% от

участниците с T13Д, с незадоволително мониториране на КГ като близо 1/5 от диабетичите измерват глюкозата си само „когато усетят нещо“, а нито един пациент не използва към момента на обследването си в настоящото проучване система за продължително глюкозно мониториране.

Последователно и онагледено са предоставени данните относно средната дневна обща инсулинова доза, със средна разлика в дневната доза инсулин от 11,92 IU между пациентите с висока и ниска ВММ и сигнификантно по-висока дневна доза при тези с най-високия тертил на ЕМТ спрямо другите две подгрупи. Общата инсулинова доза, възрастта и донякъде, полът, но не и давността на диабета, се явяват значими независими модулатори в увеличението на ВММ. Не се доказва корелация между давността на диабета и ВММ, респ. ЕМТ, но пък съществува много добра корелация между общоприетата антропометрична мярка за абдоминално затлъстяване – ОТ, отношение ОТ/Р и DEXA (ИВММ обем и маса), както и между ВММ и ЕМТ като за всеки 1 cm³ увеличаване на обема висцерална мастна маса в областта на корема, ЕМТ нараства с 0,03 cm³, независимо от възрастта, пола и наличието на T13Д.

Според получените резултати като най-добър показател за ИР се доказва отношението *TrГ/HDL-c*, което сравнително добре корелира с ИВММ като обем и маса ($p < 0.0001$). *SHBG* е значително по-висок при пациенти с T13Д и показва ясна зависимост от голяма част от параметрите на затлъстяването, като за ИТМ и ОТ/ръст демонстрира добра обратна закономерност и сигнификантно намалява с нарастване на количеството на ЕМТ по тертилите на разпределението при лица с T13Д. Напълно очаквано пациентите с T13Д имат по-високи нива на *адипонектин* в сравнение с контролната група, като адипонектинът корелира негативно с ИТМ, ОТ и ЕМТ като обем, оценена чрез КТ. *Лептинът* нараства с ИТМ ($p < 0.0001$), ОТ, ОТ/ръст, като най-значимият фактор за промяна в нивата на лептин е абдоминалното затлъстяване. Нивата на *айризин* намаляват с покачване на абдоминалното затлъстяване както при лицата с T13Д, така и при контролите. Нивата на *IL-6* намаляват значимо с увеличаване на телесната маса, обиколката на талията и ВММ. Нивата на *TNF α* намаляват с увеличаване на ИТМ, но не се променят с параметрите за висцерален обезитет - ОТ и ОТ/Р.

Резултатите относно ФА показват, че пациентите с Т13Д правят значимо по-малък брой крачки дневно, като разходват по-малко енергия в движение. В същото време е интересен факта, че при самооценка на ФА и двете изследвани групи имат сходен профил на време, прекарано в гледане на телевизия (ТВ), компютър или телефон, без да се доказва корелация между ФА и различните категории за контрол на диабета, оценен чрез HbA1c. Не се открива корелация между нивото на ЕМТ, измерено като обем чрез КТ в групите и общия брой крачки.

При оценка на социално-икономическите фактори на изследваните лица се установява, че по-високата степен на образование се асоциира с по-добър гликемичен контрол при пациентите от мъжки пол, но не и при жените. При пациентите с Т13Д с по-висока образователна степен се откриват по-ниски стойности на триглицеридите и статистически значимо по-високи нива на HDL-холестерола. Между консумацията на алкохол и контрола на диабета се наблюдава положителна корелация с гранична статистическа зависимост сред пациентите с добър контрол.

Б.5.) Обсъждане, изводи и приноси.

В този раздел на дисертационния труд д-р Калоян Цочев показва добро познаване на българската и световна научна литература по разглеждания проблем като адекватно коментира и сравнява получените резултати с тези в други национални и чужди научни източници. Всичко това прави напълно закономерно успешното формулиране на **изводите**, в съответствие с получените резултати и **приносите** с фокус върху научно-приложния характер на работата, които обобщават значимостта на дисертационния труд.

Анализирайки резултатите от клиничното проучване, дисертантът оформя ясно и обосновано 10 изводи, като подчертано интерес за мен имат извод 2а с установената стабилна връзка между обема на ВММ и ЕМТ, което подчертава идентичната им стойност при оценка на кардио-метаболитния риск; 3б за това, че основните биомаркери с метаболитно значение (SHBG, адипонектин, лептин, айризин, IL-6 и TNFA) демонстрират значими и предимно негативни зависимости с висцералното затлъстяване, измерено чрез DEXA и КТ, като най-силни и устойчиви връзки се наблюдават за SHBG, адипонектин и

лептин. Авторът заключава, че наличието на T13Д не променя съществено тези зависимости, което подчертава ролята на висцералната мастна тъкан като основен метаболитен модулатор, независимо от диабетния статус на пациента и 5. За това, че не се установява значима връзка между нивото на физическа активност и сърдечно-съдовия риск, оценен чрез STENO или CACS при пациенти с T13Д, въпреки откритата слаба връзка с промени в СЧ. Това предполага, че физическата активност сама по себе си не е достатъчен предиктор за СС риск в тази популация и трябва да се разглежда в контекста на останалите кардио-метаболически фактори. Приемам и добре очертаните приноси на настоящия труд, които са общо 8 на брой.

Публикации и научна дейност

Д-р Цочев е представил списък от 2 пълнотекстови публикации и 4 участия в международни научни събития, в които са изложени част от резултатите на настоящия дисертационен труд. Това отговаря на нормативните изисквания към дисертанта.

Автореферат

Авторефератът е съставен от 87 стр. и е структуриран съобразно изискванията, като съдържанието му напълно съответства на дисертационния труд.

Критични бележки

Нямам съществени забележки по разработката.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният за рецензиране дисертационен труд е собствена разработка на автора, която се характеризира с актуалност, задълбоченост и важен научно-приложен характер.

Д-р Калоян Цочев е специалист педиатър, който за периода на изследователската си работа е вложил много труд, търпение и упоритост, съпътствани от много пречки и трудности, но въпреки всичко той е успял да завърши труда си, който е част от работата на един мащабен мултидисциплинарен екип. Всичко това, както и гореизложеното, ми дават

основание да дам положително становище и да препоръчам на уважаемо
Научно жури да присъди научна степен „Доктор“ на д-р Калоян Цветанов
Цочев.

гр. Варна, 08.08.2025 г.

Рецензия:

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

доц. д-р *Соня Василева Галчева*, дм