

До Председателя на научно жури,
определено със Заповед № Р-109-293/11.07.2025г.
на Ректора на Медицински университет - Варна

РЕЦЕНЗИЯ

от Проф. Д-р Цветалина Танкова, д.м.н.,
научна специалност – ендокринология
Ръководител на Катедра по ендокринология, МФ,
Медицински Университет, София

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “доктор”
по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално
направление 7.1. Медицина, по докторска програма „Педиатрия”

на Д-р Калоян Цветанов Цочев, докторант в редовна форма на обучение към
Катедра „Педиатрия“, Факултет „Медицина“, Медицински Университет – Варна
на тема: “Оценка на метаболитния риск във връзка с висцералната мастна тъкан и
физическата активност при пациенти със захарен диабет тип 1 с голяма давност”,
с научен ръководител Проф. Д-р Виолета Йотова, дмн

1. Общо представяне на процедурата

Със заповед № Р-109-293/11.07.2025 на Ректора на МУ Варна съм назначена
за външен член на научното жури и с решение на първото заседание на научното
жури (Протокол №1/22.07.2025), съм определена да изготвя рецензия по процедура
за защита на дисертационен труд на тема: “Оценка на метаболитния риск във
връзка с висцералната мастна тъкан и физическата активност при пациенти със
захарен диабет тип 1 с голяма давност” за придобиване на образователна и научна
степен “доктор” по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,
професионално направление 7.1. Медицина, по докторска програма „Педиатрия”.

Автор на дисертационния труд е Д-р Калоян Цветанов Цочев, редовен
докторант в Катедра „Педиатрия“, Факултет „Медицина“, МУ-Варна.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси и отговарям на изискването за
вписване с наукометрични показатели в НАЦИД.

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в
съответствие с чл. 69 от Правилник за развитието на академичния състав в
Медицински Университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна и включва
всички необходими документи.

Рецензията е съставена в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Глава II,
Раздел I от ППЗРАСРБ.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Калоян Цветанов Цочев е магистър по медицина от МУ „Проф. Д-р
Параскев Стоянов” - Варна от 2015г. От 2015 г. работи в I Детска клиника, УМБАЛ
„Св. Марина” гр. Варна като изследовател по европейски проекти - Feel4Diabetes,
SWEET, DigiCare4You. През 2022 г. придобива специалност по Педиатрия. От 2023

г. е лекар-специализант по Детска ендокринология и болести на обмяната в Първа детска клиника и Детско отделение за интензивно лечение (ДОИЛ), УМБАЛ „Св. Марина“ гр. Варна.

Провел е обучение в областта на захарния диабет във водещи центрове в Бразилия, Италия. Участвал е в множество международни научни форми във Франция, Германия, Австрия, Чехия, Италия, Бразилия, Гърция, Финландия, Испания, Белгия, Сърбия, Англия и Нидерландия. Номиниран е в Топ 20 за абстракт и постер на Европейски конгрес по детска ендокринология (ESPE) през 2019 г. През 2021 г. е участвал в лятно училище на Международното дружество по детски и юношески диабет (ISPAD), а през 2022 г. в ендокринологично училище Hening Andersen Education program. През 2020, 2021, 2022, 2023 и 2024 г. след спечелен конкурс Д-р Цочев участва в Националната програма “Млади учени и постдокторанти”.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

По данни на Международната Диабетна Федерация през 2024 г. 9.15 милиона души са със захарен диабет тип 1 по света, от които 1.9 милиона деца и подрастващи на възраст под 20 години, 6.3 милиона на възраст между 20 и 59 години и над 1 милион на възраст над 60 години. В Европа живеят най-голям брой хора със захарен диабет тип 1 - 2.7 милиона, като 15% от тях са на възраст под 20 години. Наблюдава се тенденция към увеличаване на броя на хората със захарен диабет тип 1 в глобален план.

Захарен диабет тип 1 се характеризира като състояние на инсулинов дефицит, но през последното десетилетие все по-често в тази популация се разпознава наличие на инсулинова резистентност и характеристики на метаболитен синдром, което налага изясняване на влиянието на тези фактори върху цялостния кардио-метаболитен риск при тези пациенти. Понятието метаболитен синдром, характерно като съпътстващо захарен диабет тип 2, се отнася във все по-голяма степен и за хората със захарен диабет тип 1. Затлъстяването е едно от най-сериозните предизвикателства пред общественото здраве, като броят на хората с наднормено телесно тегло и затлъстяване прогресивно се увеличава. Става все по-трудно разграничаването в клиничната практика на двата типа захарен диабет само по фенотипни характеристики. Натрупващата се информация за наличие на повишен сърдечно-съдов риск при пациенти със захарен диабет тип 1, налага съответен подход с оглед контрол на сърдечно-съдовите рискови фактори при тях. Налага се необходимостта от своевременна оценка на сърдечно-съдовия рисков профил на пациентите със захарен диабет тип 1 с оглед изграждане на адекватен профилактичен и терапевтичен подход. За тази цел е от изключително значение използването на съответни маркери за своевременно идентифициране на рисковите фактори за метаболитни отклонения и сърдечно-съдови заболявания при тази популация от пациенти. Физическата активност е важен елемент в цялостния подход за подобряване на гликемичния контрол и намаляване на сърдечно-съдовия риск, с оглед на което се препоръчва при хора със захарен диабет тип 1.

Всички посочени данни определят актуалността на представения дисертационен труд на Д-р Калоян Цочев, който си поставя за цел да оцени

метаболитният риск във връзка с висцералната мастна маса и физическата активност при пациенти със захарен диабет тип 1 с голяма давност. За реализиране на основната цел на настоящия дисертационен труд са формулирани точно и конкретно 6 основни задачи: да се съберат данни относно нивото на диабетен контрол и метаболитния профил на лица с дългогодишен тип 1 захарен диабет, заболели в детска възраст; да се провери ролята на висцералната мастна маса за метаболитния риск и отношението ѝ към метаболитния контрол в популация на пациенти с дългогодишен захарен диабет тип 1; да се сравнят утвърдени методи за изчисляване на висцералната мастна маса и взаимовръзката им с някои биохимични показатели с метаболитно значение при захарен диабет тип 1; да се оцени физическата активност и ролята ѝ за метаболитния контрол при пациенти с дългогодишен захарен диабет тип 1; да се оцени връзката между физическа активност и други фактори, свързани със сърдечно-метаболитния риск при пациенти със захарен диабет тип 1; да се определи значението на някои социални, поведенчески и социо-демографски фактори за метаболитния контрол при пациенти със захарен диабет тип 1 с голяма давност.

4. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 188 страници, като е добре оформен в следните основни раздели: Заглавна страница (1 страница), Съдържание (3 страници), Използвани съкращения (3 страница), Въведение (2 страници), Литературен обзор (36 страници), Предпоставки за дисертационния труд (1 страница), Цел и задачи (1 страница), Материал и методи (15 страници), Резултати с 53 таблици и 32 фигури (51 страници), Обсъждане на резултатите (35 страници), Изводи и приноси (3 страници), Библиография (27 страници). Публикации (2 страници). Представени са и 4 Приложения (8 страници).

5. Познаване на проблема

Литературният обзор е много добре структуриран и включва актуална информация за епидемиологията и усложненията на захарен диабет тип 1. Подробно са представени характеристиките на висцералната мастна тъкан като активен метаболитен и ендокринен орган. Анализирани са различни индекси, използвани за оценка на инсулиновата резистентност. Представени са данни за наличие на компоненти на метаболитен синдром и относно сърдечно-съдов риск при хора със захарен диабет тип 1. Подробно са разгледани и различни маркери за оценка на метаболитния риск – адипонектин, лептин, тумор некротизиращ фактор алфа (TNF α), иризин, интерлевкин 6 (IL-6), свързващ половите хормони глобулин (SHBG).

Разгледани са съвременните препоръки за физическа активност, както и ползите от физическа активност при хора със захарен диабет тип 1. Представен е анализ на връзката между различните видове физическа активност и глюкозната вариабилност и гликемичния контрол при захарен диабет тип 1, както и възможностите за оценка на упражняваната физическа активност.

Цитирани са 390 литературни източника, 33.6% от тях са от последните 5 години, 52.6% от последните 10 години; те са предимно от чуждестранни издания, като са посочени и 9 източника на кирилица от български автори.

Докторантът познава много добре състоянието на проблема и е представил творческа оценка на анализирания литературен материал.

6. Методика на изследването

В настоящия дисертационен труд са включени общо 183 лица - 124 пациенти със захарен диабет тип 1, с изява на заболяването в детска и юношеска възраст, и с давност над 15 години (средна давност 25.3 ± 8.2 години), както и контролна група от 59 подбрани по пол, възраст и ИТМ здрави доброволци. Запазено е планираното съотношение от 2:1 на участниците със захарен диабет към групата без диабет, при подгруповото съотношение по пол 1:1. Участниците са включени в проучването през периода ноември 2018 г. - ноември 2020 г. в УМБАЛ „Света Марина“ - Варна. Проучването е двуетапно, като са проведени две визити с интервал от една седмица между тях, по време на които са реализирани основните активности на изследването.

Използвани са съвременни методи - анкетни, антропометрични, клинични, лабораторни, образни (компютър-томографско изследване, ядрено-магнитен резонанс за измерване на епикардна мастна тъкан, двойно енергийна рентгенова абсорбциометрия DEXA за измерване на висцерална мастна тъкан), които съответстват напълно на целите на изследването, като са спазени всички необходими изисквания за провеждането им. За измерване на физическата активност е използван акселерометър; за оценка на сърдечно-съдовия риск е използван алгоритъм STENO Type 1 Risk Engine (STENO 1) с предиктивна стойност за възникване на сърдечно-съдово заболяване през следващите 10 години.

За обработка на данните са използвани съвременни статистически методи – статистически пакет SPSS версия 25.0.

Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

В настоящото проучване са включени 124 лица със захарен диабет тип 1 с голяма давност на заболяването (25.3 ± 8.2 години), със среден ИТМ $25.6 \pm 4.0 \text{ kg/m}^2$ и с незадоволителен гликемичен контрол ($\text{HbA1c } 8.4 \pm 1.8 \%$), като едва 15% от тях са с $\text{HbA1c} < 7.0\%$.

С приносен характер е измерването на висцерална мастна тъкан чрез DEXA при пациенти със захарен диабет тип 1. Установено е значително натрупване на висцерална мастна тъкан, но в по-малка степен при пациенти със захарен диабет тип 1 в сравнение със здравите контроли. Като основни предиктори за повишено натрупване на висцерална мастна тъкан са посочени възрастта и общата дневна доза инсулин, докато метаболитният контрол и давността на диабета нямат връзка с това. Наблюдавана е значима корелация между измерването на висцералната мастна тъкан с DEXA и използването на класическите антропометрични показатели (обиколка на талия и отношение талия:ръст), независимо от наличието на захарен диабет тип 1, което оправдава използването на по-достъпните клинични методи за оценка на риска в клиничната практика.

За първи път в популация лица със захарен диабет тип 1 е изследвана епикардна мастна тъкан чрез компютърна томография и ядрено-магнитен резонанс.

Установена е значима корелация между висцерална мастна тъкан и епикардна мастна тъкан, като е посочена идентичната им значимост при оценка на кардио-метаболитния риск при захарен диабет тип 1.

Настоящият дисертационен труд анализира наличието на инсулинова резистентност при лица със захарен диабет тип 1. Установено е, че индексите триглицериди:HDL холестерол, триглицериди:кръвна глюкоза, висцерален адипозен индекс (VAI) и индекс на липидно акумулиране (LAPi), изследвани за първи път в популация със захарен диабет тип 1, са с по-висока диагностична стойност, когато са контролирани за изчислената висцерална мастна тъкан, в сравнение с обичайно използваните HOMA-IR и QUICKI, които са с ограничена практическа приложимост с оглед измерването на екзогенен инсулин.

В настоящото проучване са изследвани редица биомаркери с метаболитно значение (свързващ половите хормони глобулин -SHBG, адипонектин, лептин, иризин, интерлевкин 6 - IL-6, тумор-некротизиращ фактор алфа - TNF α) при пациенти със захарен диабет тип 1 с голяма давност на заболяването, като някои от тях са изследвани за първи път в тази популация. Установена е значима корелация с висцералното мастно натрупване, измерено чрез DEXA и компютърна томография, както и с антропометричните показатели за висцерално затлъстване. Най-силна връзка е наблюдавана за SHBG, адипонектин и лептин, като тя е независима от наличието на захарен диабет тип 1, което очертава водещата роля на висцералната мастна тъкан по отношение на метаболитния риск.

Сериозен принос за клиничната практика е представеният задълбочен анализ на физическата активност при пациенти с дългогодишен захарен диабет тип 1. Установена е значимо по-ниска физическа активност при хората със захарен диабет тип 1 в сравнение със здравите контроли, оценена чрез брой крачки и изчислен метаболитен еквивалент (MET), обективно измерени посредством акселерометрия за период от 4 до 7 дни, като това е по-изразено сред жените. Не е установена връзка между висцералната мастна тъкан и упражняваната физическа активност. Посочено е, че наличието на захарен диабет тип 1 се оформя като единствен значим предиктор за намалената физическа активност, вероятно с оглед на страха от хипогликемии. Това налага предприемане на мерки по отношение обучение на пациентите относно физическа активност, като се има предвид ролята ѝ за подобряване на гликемичния контрол и намаляване на сърдечно-съдовия риск.

В настоящото проучване не е установена значима връзка между физическата активност и сърдечно-съдовия риск, оценен чрез алгоритъм STENO 1 и коронарен калциев скор (CACS) при хората със захарен диабет тип 1. Направен е извод, че физическата активност не е достатъчен предиктор за сърдечно-съдов риск и би трябвало да се разглежда в рамките на останалите сърдечно-съдови рискови фактори при захарен диабет тип 1.

Оригинален характер има анализирането на редица социални рискови фактори при хора със захарен диабет тип 1 – тютюнопушене, консумация на алкохол и влиянието им върху гликемичния контрол и упражняването на физическа активност. Прави впечатление фактът, че сред хората със захарен диабет тип 1 е по-нисък процентът на никога непушилите както и на бившите пушачи в сравнение със здравите контроли. Потвърдено е широкото разпространение на тези

рискови фактори в начина на живот, което налага обучение на хората със захарен диабет тип 1 относно благоприятните им последици върху здравето.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Във връзка с темата на дисертацията Д-р Калоян Цочев има 2 публикации в национални научни издания, на които е първи автор, което е доказателство за водещата му роля в проведените изследвания. Отделни фрагменти от дисертационния труд са представени на 4 международни научни прояви като доклади, публикувани в списания с импакт фактор, като Д-р Цочев е водещ автор във всички участия. Според минималните наукометрични изисквания на Медицински университет – Варна в Област 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1. Медицина - Клинични специалности, за ОНС „доктор“ се изискват 2 публикации, от които 1 в списание, реферирано в Scopus/Web of science, като дисертационният труд на Д-р Калоян Цочев отговаря на тези изисквания.

Дисертационният труд е изготвен като част от научен проект, подкрепен от Фонд „Научни изследвания“ към Министерство на образованието и науката (договор ДН 13/3 от 14.12.2017 г.) на тема: „Сърдечно-съдов и метаболитен риск, свързан с висцералната мастна тъкан, при пациенти с тип 1 захарен диабет“ и научен проект, подкрепен от Фонд „Наука“ към МУ – Варна с договор 17022/2017 г. на тема: „Промяна в количеството на висцералната мастна маса и отношението ѝ към повишения сърдечно-съдов риск при пациенти с дългогодишен тип 1 захарен диабет”.

9. Лично участие на докторанта

От предоставената документация е видно личното участие на Д-р Калоян Цочев в проведеното дисертационно изследване. Получените резултати и формулираните приноси са негова лична заслуга.

10. Автореферат

Авторефератът към дисертационния труд на Д-р Калоян Цочев отразява основните резултати, постигнати в дисертационния труд и отговаря на всички общоприети изисквания в ППЗРАСРБ за изготвянето му.

11. Критични забележки и препоръки

Нямам сериозни критични забележки към дисертационния труд.

Дисертационният труд би спечелил от представянето на данните от изследването на отделните компоненти на метаболитен синдром в двете групи, и от анализа на връзката им с висцералната мастна тъкан, както и от представянето на разпространението на метаболитен синдром при лицата със захарен диабет тип 1 и избраните по пол, възраст и ИТМ здрави контроли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, считам, че дисертационният труд на д-р Калоян Цочев е завършен, съвременен, добре структуриран и оформен, с ясни и точно формулирани и изпълнени задачи, с определени изводи и приноси както за съвременната наука, така и за практиката в една интересна научна област –

метаболическият риск, свързан с висцералната мастна тъкан и физическата активност при хора със захарен диабет тип 1, по която относително малко е работено в нашата страна.

Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилник за развитието на академичния състав в Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на МУ – Варна.

Всичко това ми дава основание да препоръчам на членовете на уважаемото жури да присъдят на д-р Калоян Цветанов Цочев образователната и научна степен „доктор“.

08.08.2025г.

София

Рецензент

Проф. Д-р Цветалина Танкова, д.м.н.

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