

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Виолета Михова Йотова, доктор, дн

Р-л на Катедрата по педиатрия, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

Началник на Първа детска к-ка с ДООЛ,

УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

научна специалност – педиатрия

Относно: Дисертационен труд на д-р Калоян Цветанов Цочев, редовен докторант към Катедра по педиатрия, Медицински университет - Варна, за присъждане на научно-образователна степен **доктор** в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и докторска програма „Педиатрия“.

На основание Заповед на Ректора на Медицински университет - Варна № Р-109-293/11.07.2025 г. и с решение на научното жури с Протокол №1/22.07.2025 г. съм определена да изготвя становище за дисертационния труд на д-р Калоян Цветанов 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

за присъждане на научна и образователна степен **доктор** в професионално направление 7.1 Медицина, научна специалност Педиатрия – шифър 03.01.50.

Становището е изготвено според изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му в МУ – Варна.

I. Общо представяне на процедурата

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет - Варна и включва всички необходими документи.

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

II. Представяне на докторанта

Д-р Калоян Цветанов Цочев завършва ПМГ „Никола Обрешков“ в Казанлък, след което се дипломира като магистър по медицина в МУ-Варна през 2015 г. Започва работа в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, първоначално в Спешно отделение - деца, след това в Първа ДК, като и до момента работи като педиатър в Детско отделение за интензивно лечение. Придобива специалност по педиатрия от 2022 г. Зачислен е на специализация по

детска ендокринология и болести на обмяната от 2023 г. През 2017 г. след конкурс е зачислен като редовен докторант към Катедрата по педиатрия, МУ-Варна. От 2023 г. е хонорирован асистент към МУ - Варна.

Научната дейност на д-р Цочев започва още в студентските му години като един от основните членове на екипа на МУ-Варна в международния научен проект по FP7 Feel4Diabetes (www.feel4diabetes-study.eu). Следва участие в DigiCare4You (Horizon 2020); Фонд „Научни изследвания“ към Министерството на образованието и науката на България (в основата на настоящия научен труд) и в проекти по Фонд „Наука“ към МУ - Варна. Активно се интересува от нови области на познанието и от развитието в сферата на клиничните науки. След участие в обучение, подкрепено от Global Alliance for Chronic Diseases (GACD) в Oxford, д-р Цочев спечели грант за обучение в имплементационни науки (Бразилия, 2018 г.); лятно училище на ISPAD (on-line, 2021 г.); ESPE училище „Диабет, затлъстяване и метаболитни нарушения“ (Италия, 2022 г.); Henning Andersen Education program (2023 г.); Нови технологии в областта на диабета (ATTD, 2024 г.). Д-р Цочев участва ежегодно в конгреси и ежегодни научни срещи на ESPE и ISPAD, като е приет за редовен член на ESPE и на ISPAD. Чрез конкурс е удостоен със стипендия като **млад учен** от Национална програма „Млади учени и постдокторанти“ 2020-2024 г.

Освен настоящата дисертация, д-р Цочев е съавтор на статии, представящи пациенти с редки заболявания като левциноза, Leopard syndrome, болест на Wolman, Rogers syndrome (TRMA). Той е основния ръководител в клиниката на работата със световния регистър SWEET database (в който участваме от 2015 г.), който дава възможности за научно израстване, но най-вече за бенч-маркинг и по-бързо подобрене на диабетните грижи за деца и юноши у нас. Научните интереси на д-р Цочев са разностранни, а вкусът му към нови начинания, контакти и области на познанието е неизчерпаем. Оценен е като добър преподавател от своите студенти, които вдъхновява също да се насочат към научното поприще.

Д-р Цочев участва в много обществени проекти, като проекта за оценка на говорното въздействие при деца на 2-3 год. възраст (LENA), съвместно с дирекция „Здравеопазване“ към Община Варна, проекта на ВАПЕС за скрининг на отклонения в растежа съвместно с ОПЛ (постерът от този проект е оценен сред топ 20 и с присъден грант за годишната среща на ESPE във Виена, 2019 г.). Част е от екипа на Летни диабетни лагери на Асоциация „Докосни дъгата“, както и безотказно взема участие в научно-образователни инициативи, напр. на Алианса за редки болести, Българската диабетна асоциация и мн. др.

III. Оценка на актуалността на темата и целесъобразност на поставените цели и задачи

Основната стойност на настоящия научен труд е свързана с проследяването и цялостната оценка на влиянието на дългогодишния тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) върху кардиометаболитния риск и връзката с висцералната мастна маса (ВММ) и физическата активност (ФА). Лечението и рисковият профил на пациентите с Т1ЗД, особено заболялите в детска възраст и в по-млада възраст непрекъснато се подобряват, намаляват ежедневните вариации в кръвната глюкоза (КГ) и гликирания хемоглобин. Все по-бързото и мащабно навлизане на нови технологични средства за лечение на диабета намалява и отдалечава възможността от възникване на микроваскуларни усложнения. Същевременно, предимно белтъчно-мазнинното хранене, намалената ФА и др. фактори могат да увеличат склонността към макроваскуларни усложнения и така да застрашат

преживяемостта, лишена от инвалидност, на засегнатите индивиди. Висцералната мастна маса (ВММ) при пациентите с голяма давност на заболяването е потенциален рисков фактор с голямо значение. И тя, и ролята на физическата активност в развитието на кардиометаболитните усложнения при Т13Д с голяма давност са обект на голям интерес в света в момента. Трябва да се отбележи, че първите публикации по тези въпроси са след 2019 г., като настоящото изследване е започнато през 2017 г. Това доказва неговата съвременност и иновативност. Настоящият дисертационен труд не само за първи път у нас проучва горепосочените области, но и създава стабилна основа за съвременна снимка в група с Т13Д със средно над 25 год. давност, с ниска пенетрация на съвременни технологии и незадоволителен диабетен контрол ($HbA_{1c} > 8\%$). Проучването има важна научно-практическа стойност, особено при бъдещи сравнения в по-млади пациентски популации.

IV. Оценка на научния труд

Дисертацията съдържа 188 стандартни страници със следните раздели:

- **Литературен обзор (38 стр.).** Той е съвременен и демонстрира висока степен на информираност на дисертанта по проучваните проблеми, както и адекватен подбор и тълкуване на значението на литературните източници. Докторантът е представил задълбочено и с подробен анализ развитието на познанието за Т1Д и съдовите усложнения като негов най-сериозен проблем в зрялата възраст. Представени са подробно механизмите за влияние на дълготрайния лош метаболитен контрол, ФА, количеството на мастната тъкан и в частност ВМТ, хиперинсулинемията, вредните фактори за здравето и образователния статус. Много подробно са представени методите за изследване на ВМТ, антропометричните показатели за нейната оценка (ОТ/ръст, ОТ), нейните характеристики в отделните компартменти и свързаните с нея маркери с метаболитно значение и адипокини (SHBG, Адипонектин, Лептин, Айризин, IL- 6, TNFA). Разработен е от съвременна гледна точка проблемът за сърдечно-съдовия риск и използваните индекси за неговата оценка, особено ролята на епикардната мастна тъкан (ЕМТ), на образните методи за определяне на мастното количество в организма (КТ, ЯМР, DEXA). Направен е обзор на оскъдната литература по отношение на ФА при Т13Д и особено на обективно оценената ФА.
- **Цел и задачи (1 стр.)** Представени са 6 добре структурирани задачи за постигане на точно и ясно формулираната цел.
- **Постановка на собствените проучвания (16 стр.)**
В изследването участват 124 пациенти с над 15 годишна давност на Т1Д и 59 здрави контроли, в съотношение 2:1, съобразени по пол, възраст и ИТМ. Пациентите са на ср. възраст 43 год. (19 – 67 г.) и ср. давност на диабета около 25 год, проучени за период от 2 г. (2018-2020 г.). Въпреки пандемията от COVID-19 и известното удължаване във връзка с нея, не е нарушен нито един от параметрите на научния протокол, нито критериите за включване и изключване на участници. За оценка на ФА е използван въпросник и акселерометрия, с която дисертантът има богат опит от предходни научни дейности (Feel4Diabetes). Докторантът активно е участвал във всички дейности. За популяризиране на проучването и привличане на участници е използвано научно и медийно оповестяване. За извършване на изследванията са използвани строго дефинирани процедури по протокол, както и най-съвременни

методи за образни, лабораторни и статистически изследвания. Изведени са съвременни индекси за метаболитен риск, както и е направено сравнение на изследваната популация с възприетия в момента инструмент за изчисляване на сърдечно-съдовия риск STENO2. Работено е с разрешение от Комисия по етика на научни изследвания към МУ-Варна.

- Резултати (60 стр.)

Резултатите от собствените проучвания са изложени системно и подробно. Онагледени са с 54 таблици, 32 фигури и 4 приложения, които подпомагат възприемането на огромния обем информация. Тя не само е интересна за България, тъй като за първи път се оценява такава група от пациенти, но и тревожна поради незадоволителния метаболитен контрол и нарастващото количество ВММ, свързано с възрастта и дневната инсулинова доза. Макар че връзката на ВММ (ЕМТ) и кардиометаболитния риск не е сигнификантно различна м/у случаи и контроли, тя се очертава с възрастта и в най-високите квартали. Много интересно е значението на индексите Tr/HDL-с и Try/GI, много по-отчетливо при T13Д спрямо индексите HOMA-IRI и QUICKI.

Данните от проучването показват, че при изследваните лица количеството ВММ има независимо от наличието на T1Д въздействие и се подчинява на същите закономерности, както и при лицата без диабет. Отново евтините и лесни за измерване антропометрични индекси ОТ и ОТ/ръст корелират съществено с образния метод DEXA, както и с маркерите за метаболитен риск, особено с SHBG, Адипонектин и Лептин. Последните са основни и за всички изследвани предходно популации от деца и възрастни с наднормено тегло и затлъстяване.

За първи път у нас се публикуват обективни данни за ФА на пациенти с T1Д. Освен че ФА е по-ниска спрямо здравите контроли и особено при жените, не се откриват разлики между пациенти и контроли във връзка с ВММ. ФА не се представя като самостоятелен рисков фактор при пациентите с T1Д. Трябва да отбележим, че това се случва на фона на изключително ниска ФА както при пациентите, така и при контролите, т.е. разлики не се откриват, но това не означава, че силно намалената ФА няма вредно влияние и при двете групи.

Интересна заключителна част в проучването са представените резултати за рисковите фактори от социално-икономическата сфера и образованието на участниците. Очаквано, по-високата образователна степен допринася за по-добър метаболитен контрол на T1Д и за по-нисък ИТМ, главно при мъжете, при които съществува и слаба положителна връзка с умерена алкохолна консумация. Честотата на тютюнопушене като вреден фактор при T1Д е сходна с тази при контролите и отново е висока. Тези резултати, както и резултатите за ФА, подчертават назрялата необходимост от спешни мерки за завръщане към здравословен начин на живот в цялото общество.

- Обсъждане (34 стр.)

Обсъждането е съобразено с основната цел при защита на дисертационен труд - дисертантът да покаже придобитите в хода на обучението и научната си работа умения да интерпретира собствените си резултати на фона на достъпната съвременна литература. В обсъждането последователно са разгледани всички резултати, вкл. с интерпретация на негативните находки, изразено е собственото виждане на автора отн. тяхната тежест. В светлината на ендокринно-метаболитния характер на диабета,

специално внимание е обърнато на контрола на Т1Д при българските пациенти (ДКА и хипогликемии, метаболитен контрол, самоконтрол, използване на нови технологии при лечението). Подробно са обсъдени резултатите за оценка на ВММ, метаболитните маркери и тяхното потенциално значение в клиничната практика при пациенти с тип 1 диабет. Набелязани са мерки за подобряване в контрола, здравословен начин на живот и оттам, намаляване на кумулативния риск при пациентите с голяма давност.

- Изводи, приноси и заключение (4 стр.)

Дисертантът формулира 6 композитни извода на научното изследване. Те следват поставените задачи и точно, адекватно и честно отразяват постигнатите резултати.

- Преценка на публикациите

Във връзка с дисертационния труд са представени 2 публикации у нас и още 4 научни съобщения в чужбина, с водещ автор д-р Цочев. Публикациите са достатъчни според правилника на МУ-Варна за придобиване на ОНС „Доктор”.

- Книгопис (32 стр.)** Книгописът се състои от 390 литературни източника, от които 9 на кирилица и 376 на латиница, 2 препратки към уебстраници и 3 препратки към национални документи. Няма повторения и преобладават източниците от последните 10 години. Обхванати са най-значимите проучвания по въпроса, няма пропуски или неуместни цитирания.

V. Оценка на резултатите и приносите от научния труд

Научните резултати са много значими – освен интересната проучена група, потвърждаването на основната роля на метаболитния контрол на самия диабет като основен фактор за усложнения, както и поведението на ВММ и особено ЕММ по един и същи начин при наличие и при липса на Т1ДМ, са изключително оптимистични. Техният научно-приложен характер се крие във възможността чрез иновативни терапии и поведение при засегнатите от Т1Д и здравословно поведение като цяло, с контрол на ИТМ, ОТ и пр., да се постигне идентично качество на живот и риск при наличие и при липса на тип 1 диабет. Ако към това се добави намаляване на заседялото поведение и намаление на рискове като алкохол и тютюнопушене, съдбата на пациентите с диабет дори и от много ранна детска възраст може коренно да се промени, както и да послужат за бъдещи проучвания и държавнически решения.

VI. Критични бележки

Като научен ръководител на дисертанта нямам право на критични забележки на този етап.

VII. Заключение

С дисертационния труд на д-р Калоян Цочев се добавят важни знания за съвременното състояние на пациентите с дългогодишен тип 1 захарен диабет у нас. Многогранната и задълбочена оценка чрез дизайн случай-контрола на влиянието на висцералната мастна тъкан, физическата активност и рисковото поведение за метаболитния рисков профил при тази група от хронични пациенти е много навременна и необходима за проследяване на промените (както всички се надяваме – в положителна

посока) от въвеждането на нови технологии (инсулинови препарати, средства за наблюдение на вариациите в кръвната глюкоза, средства за по-физиологично приложение на инсулин, подобро разбиране за здравословното хранително и двигателно поведение при диабет). Категорично установената липса на значим допълнителен риск от диабета, свързан с висцералната мастна тъкан, еднаквото поведение на маркерите за метаболитен риск при наличие и липса на диабет, ролята на индексите, свързани с мастите в серума при оценка на риска – това са все незаменими изводи за ежедневно поведение при лечение и проследяване на диабета. Те трябва да се популяризират широко и да стигнат бързо до пациентите и техните близки, а по възможност и бързо да се повлияе на все още недостатъчно здравословното им поведение. Макар че не е обект на настоящия труд, прехвърлянето от педиатрична грижа към възрастна грижа (transition) трябва да се разгледа като възможност за допълнително подобряване на изхода от диабета. Със сигурност участниците ще бъдат проследени от д-р Цочев и в бъдеще, както и сравнени с по-млади (следващи) групи от пациенти. Всичко това е добър източник на данни за формиране на здравни политики, но най-вече за оптимизъм за бъдещето на пациентите с тип 1 захарен диабет.

Д-р Калоян Цочев показва с настоящия труд, че притежава необходимите теоретични и професионални умения и демонстрира необходимите качества за самостоятелно провеждане на научно изследване, обобщаване и интерпретация на научните резултати. Без неговата самоотвержена и активна работа по време на самото провеждане на научното изследване, без подкрепата от колегите му от мултидисциплинарния екип и изградената връзка с участниците, то нямаше да завърши успешно, а без упорития труд по самата дисертация, резултатите нямаше да бъдат представени така всеобхватно и точно. За пълното завършване на популяризацията на резултатите, предстои публикуване на някои от най-важните резултати.

Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник в Медицински университет - Варна. Това, всичко посочено по-горе и личната ми положителна оценка за научни труд и за дисертанта ми дава основание убедено да препоръчам на членовете на уважаемото Научно жури да присъдят на д-р Калоян Цветанов Цочев образователната и научна степен **доктор** по научна специалност „Педиатрия“.

08.08.2025 г.
гр. Варна

Подпис:

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

/проф. д-р В. Йотова, д.м., д.н./