

До  
Доц. д-р Мила Георгиева,  
Ръководител Отдел “Докторантско училище“,  
Съгласно Протокол № 1/18.10.2020 г.  
и Заповед № Р-109-378/06.10.2020 г.  
на Ректор на МУ- Варна  
проф. д-р Валентин Игнатов, дм

### Рецензия

от проф. д-р Мария Миткова Орбецова,  
Научна специалност “Ендокринология и болести на обмяната”  
Началник Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги”,  
Ръководител Катедра Ендокринология, МФ, МУ - Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “доктор”  
на **д-р Елена Стоянова Маринова**,  
докторант в самостоятелна форма на обучение към Втора Катедра по Вътрешни болести,  
Медицински Факултет, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

на тема: **„НЕИНВАЗИВНА ОЦЕНКА НА АРТЕРИАЛНАТА РИГИДНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 - КОРЕЛАЦИЯ С НЯКОИ БИОМАРКЕРИ ”**

по научна специалност „Ендокринология”  
с научни ръководители: **доц. д-р Мила Богданова Бояджиева, дм**  
**проф. д-р Бранимир Николов Каназирев, дм**

#### I. Процедурни изисквания

Избрана съм за външен член на Научно жури със Заповед № Р-109-378/06.10.2020 г. на Ректор на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна и за рецензент съгласно Протокол № 1/18.10.2020 г. Рецензията е изготвена в съответствие с изискванията на Правилник за устройството и дейността на МУ-Варна. Докторантът на самостоятелна подготовка по програма „Ендокринология“ в професионално направление **7.1. Медицина**, от област на висше образование **7. Здравеопазване и спорт** към Втора Катедра по Вътрешни болести, Медицински Факултет, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна представя всички необходими за рецензиране материали в съответствие с Регламент за придобиване на ОНС „доктор“, вкл. отпечатани дисертационен труд и автореферат, административна папка.

#### II. Актуалност на темата

Дисертационната разработка е посветена на макроаскулярните усложнения при захарен диабет тип 2 по отношение на сърдечно-съдовата система и по-специално поява и развитие на артериална ригидност, която се отнася към нетрадиционните атерогенни сърдечно-съдови рискови фактори. Счита се, че артериалната ригидност се развива паралелно с ендотелната увреда вследствие на инсулиновата резистентност и корелира с аортната ригидност, т.е може да бъде ранен маркер за повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост и смъртност. Избрана е съвременна неинвазивна ехо-тракинг методика за оценка на артериална ригидност на каротидните артерии, която до момента не е целенасочено и систематично прилагана при пациенти със захарен диабет тип 2 в нашата страна с оглед оценка на предиктивната ѝ стойност. Данните при диабетици тип 2 без предшестваща анамнеза, респ. доказана клинична изява на макроаскулярни усложнения, са важни за реализиране на идеята и целите на дисертационната разработка.

Дисертационната разработка си поставя задача да хвърли светлина и върху връзката на актуалния за изучаване в последните години костен протеин – остеокалцин и захарния диабет тип 2 предвид натрупващите се данни за участие на остеокалцина във въглехидратния и липидния метаболизъм, паралелно с намесата му в съдовата калцификация и процеса на атеросклероза. Данните в литературата при пациенти със захарен диабет тип 2 са оскъдни, до голяма степен разнопосочни, освен това не се прави разграничение или сравнение между карбоксилираната и некарбоксилираната форма на остеокалцина в повечето проучвания при експериментални животни и хора. В този смисъл, натрупването на данни от различни етнически и популационни клинични проучвания е ценно и особено актуално.

Вторият основен обект на проучване в дисертационната разработка, а именно промените в показателите на артериална ригидност и на серумните нива на тоталния остеокалцин и двете му форми след 4-седмично лечение с Витамин К2 (участващ в процесите на карбоксилиране на протеини, вкл. на остеокалцин) са също актуални и могат да генерират и научно-теоретични, и клинично-приложни изводи и приноси. Ролята на Витамин К2 е потвърдена при лечение на остеопороза. Натрупването на данни за възможни благоприятни ефекти на суплементация с Витамин К2 и при захарен диабет тип 2 в насока метаболитен контрол и съдови промени биха били особено полезни за клиницистите.

Обобщено, заложената идея на дисертационната разработка е актуална, иновативна и с определена клинична значимост.

### **III. Структура на дисертационния труд; цел и задачи; материал и методи; резултати, обсъждане, изводи.**

Дисертационният труд обхваща 136 стандартни машинописни страници и е правилно структуриран по отношение на изискуемите компоненти. Отделните глави и подглави са отразени детайлно в съдържанието, което внася яснота и прегледност на материала.

*Литературният обзор* (40 стр.) е целенасочен и обхваща наличните данни за маркери на развитие на ранна съдова увреда при захарен диабет тип 2 с фокус върху артериалната ригидност на каротидните артерии и влиянието на метаболитните нарушения за развитие на последната. Детайлно са разгледани известните сърдечно-съдови рискови фактори – ендотелна дисфункция, хипергликемия и инсулинова резистентност, крайни продукти на напреднало гликиране, хемодинамични фактори и пр. Значимо място е отредено на методите за оценка на артериална ригидност, а избраният за приложение ехо-тракинг е разгледан в дълбочина с описание на отделните му измерваеми показатели.

Направен е цялостен преглед на данните за ролята на остеокалцина във въглехидратния метаболизъм, инсулиновата сигнализация и действие, взаимовръзката с основни адипоцитокени, промените в нивата му при захарен диабет тип 2 от една страна, а от друга – участието му в процесите на съдова калцификация и развитие на артериална ригидност, респ. евентуална асоциация с атеросклеротичния процес и развитие на макроангиопатия при захарен диабет тип 2.

В обзора ролята на Витамин К2 е само маркирана, по-скоро като участие в процесите на карбоксилиране на зависимите от неговото действие протеини, в т.ч. остеокалцин и някои възможни ефекти върху развитие на артериална ригидност при захарен диабет тип 2. В това отношение обзорът би могъл да бъде по-обширен, имайки предвид включването на проследяване ефектите на Витамин К2 суплементация върху ехографските промени и нивата на остеокалцина като една от основните цели на дисертацията. Но, някои литературни данни са коментирани в обсъждането, а по принцип те са оскъдни, така че липсата на по-подробно описание в обзора не мога да поставя като значима забележка.

В резюме, обзорът е построен логично, съдържанието му е напълно във връзка с мотивацията и идейния замисъл на дисертационната разработка и очертава по-нататъшната дискусия и тълкуванието на резултатите.

*Целта* на дисертационната разработка е ясно формулирана и касае приложение на ехо-тракинг методика за оценка на локалната артериална ригидност на каротидните артерии при пациенти със захарен диабет тип 2 и взаимовръзката ѝ с клинични, вкл. антропометрични и

хемодинамични, глюкометаболитни и липидни показатели и серумен остеокалцин. Допълнителната цел е комплексният ефект на суплементация с Витамин К2 върху артериалната ригидност и нивата на остеокалцина.

**Задачите** са оформени като 8 на брой, произтичащи от основните цели, като те съдържат отделните аспекти на анализите, конкретизирани според изследване на: 1. Локална артериална ригидност на двете каротидни артерии чрез ехо-тракинг методика, нива на остеокалцин – карбоксилирана и некарбоксилирана форма и извършване на корелационни анализи на маркерите на артериална ригидност с предвидените клинично-химични показатели, вкл. остеокалцин; 2. Проследяване ефекта на лечение с Витамин К2 по отношение на серумния остеокалцин и показателите на артериална ригидност.

Използваните подходи при изграждането на **дизайна** на клиничните проучвания, **материалът и методите** са адекватни на целта на разработката и поставените задачи, описанието им заема 6 стр.

Критериите за включване и изключване на участниците в проучването, използваните методи, вкл. инструменталните са стриктно представени. Обследвани са 100 пациента със захарен диабет тип 2 (52 жени и 48 мъже) и 30 здрави контроли (по равно от двата пола). 18 пациента (7 мъже и 11 жени) са провели суплементация с Витамин К2 и са проследени след 4 седмици.

**Статистическата обработка** е на съвременно високо ниво и анализите са надлежно описани.

**Резултатите** са представени на 44 стр. Данните са онагледени с 31 таблици, 20 диаграми и 11 графики, които съдържат в синтезиран вид информацията от статистическите анализи и допълват представянето на материала. Резултатите са представени конкретно според всяка задача, с вещина и в завършен вид, с което е видно, че целите и задачите на разработката са изпълнени в пълен обем.

**Обсъждането** заема обем от 16 стр. То е построено логично, следвайки структурата на изложение на резултатите, като проличава много доброто познаване на материята от страна на автора, вникване в дълбочина в анализа на заложените в дисертационната разработка показатели за оценка и интерпретацията им.

**Изводите** са 11 – те отразяват в синтезиран вид резултатите, свързани с основните и най-важни аспекти на разработката.

**Библиографията** е изчерпателна и актуална, отговаря на изискванията - включва 207 базисни и съвременни литературни източника, между които публикации на кирилица (1) и на латиница (2) на 2 български колектива.

#### **IV. Приноси**

С резултатите от настоящата дисертационна разработка се обогатяват значително познанията относно цялостната клинична картина на макросъдовите усложнения при захарен диабет тип 2 и по-специално по отношение патологията на каротидните артерии.

Интересен в научно-изследователски план и изключително важен за клиничната практика аспект на разработката е свързан принципно с дизайна на проучването - детайлната ехокардиографска оценка на диабетници тип 2 без анамнеза за сърдечно-съдови усложнения чрез въведената съвременна ехо-тракинг методика. Настоящото проучване е първото в България, оценяващо артериалната ригидност на каротидните артерии при пациенти със захарен диабет тип 2 без доказани макроваскуларни усложнения, обективизирана с такава методика – намерена е значимо повишена локална артериална ригидност спрямо клинично здравите контроли, нарастваща с възрастта. Данните показват, че изследването е бързо, надеждно и подходящо за ежедневната клинична практика като неинвазивно и достъпно. То има достатъчна стойност като ранна диагноза с цел превенция и навременно лечение на макроваскуларните усложнения. Намерените тенденции за по-голяма чувствителност на показателите на дясна каротидна артерия също са ценен извод за практиката, който, обаче, трябва да бъде потвърден при по-голяма извадка, за да се установи евентуална статистическа значимост.

Важни и с научно-теоретичен принос са изводите относно корелациите на маркерите за артериална ригидност с определени клинични показатели (антропометрични и хемодинамични, тютюнопушене) и биохимични показатели (глюкометаболитни и липидни). Повечето са очаквани, тъй като влошеният гликемичен контрол ниският HDL-холестерол, тютюнопушенето, артериалната хипертония са доказани рискови фактори. Взаимовръзката им с показателите на ранна съдова увреда, установена чрез ехо-тракинг методиката, е потвърдителна за ролята им в патогенезата на макроангиопатията при захарен диабет тип 2.

Пионерни и иновативни са данните от разработката върху промените в серумните концентрации на общ, карбоксилиран и некарбоксилиран остеокалцин. Потвърдителен характер имат намерените по-ниски нива на тотален и некарбоксилиран остеокалцин (считан за хормон) при захарен диабет тип 2. Разликите са значими за карбоксилираната форма, която положително и независимо корелира с  $\beta$ -stiffness index (R). Връзката на остеокалцина с маркерите за артериална ригидност се изследват за първи път в българско клинично проучване и могат да бъдат отправна точка и база за последващи целенасочени такива върху по-големи извадки пациенти с различни по степен въглехидратни нарушения и съдова увреда.

Настоящото проучване е единственото по рода си у нас, обхващащо проследяване ефекта на суплементация с Витамин К2 като кофактор на карбоксилазата при пациенти със захарен диабет тип 2 без предходно установена макроваскуларна сърдечно-съдова патология. Доказва се значимо повишение на изходно понижения карбоксилиран остеокалцин, което е показателно за действието на витамина и води до значима промяна на съотношението на некарбоксилирана към карбоксилирана форма. В проучването се установява и ефект на суплементацията върху хемодинамичните показатели – сигнификантно повишение на централно аортно систолно налягане и тенденция към повишение на други маркери на артериална ригидност. Дисертантката прави опит за обяснение на този ефект, но считам че извадката е относително малка, периодът на лечение – недостатъчен за установяване на краен клиничен ефект и резултатът от приложението на Витамин К2 не може да се интерпретира дефинитивно като неблагоприятен по отношение на съдовите процеси. Изобщо, изучаването на комплексната роля на остеокалцина при захарен диабет тип 2 в метаболитния контрол и развитието на съдова патология е много важна от гледна точка на терапевтични стратегии, например приложение на Витамин К2, като настоящата дисертация има приноса да предостави начални данни и да засили вниманието върху тази сфера на научни изследвания.

Приемам самооценката на д-р Маринова относно приносите на дисертационната разработка като пионерна в национален план по отношение посочените научно-теоретични такива, практическата насоченост на тези, свързани с диагностичните процедури, и потвърдителния характер на промените в маркерите остеокалцин и PWV при захарен диабет тип 2, което подкрепя издържаността на дизайна и изработване на изследванията.

В допълнение, изводи с клинично-приложен характер могат да бъдат извлечени и от дескриптивната статистика на изследваните групи по отношение на хемодинамичните и липидните показатели при диабетици тип 2 в сравнение с контролите, на някои разлики по пол при корелационните анализи и пр., които не са пряко заложили в целите, но произтичат от дизайна на проучването.

Обобщено, дисертационният труд предоставя ценни база-данни и изводи, с което се обогатява информацията от националните ни проучвания, като същевременно може да се реализира и международен принос.

## **V. Публикационна активност**

Във връзка с дисертацията д-р Елена Маринова посочва 3 публикации, от които 2 на латиница, първи автор е на всички публикации. Има 2 участия в международни научни форуми като първи автор. Препоръчвам публикационната активност да се увеличи на база многостранните резултати от разработката.

## **VI. Автореферат**

## VI. 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.

## VII. Заключение

Въз основа на гореизложеното, считам че дисертационният труд на д-р Елена Стоянова Маринова е актуален и практически насочен, представлява завършена научно-изследователска разработка с приносен характер, отговаряща на всички изисквания 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 образователната и научна степен „Доктор” по докторска програма „Ендокринология”.

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 Елена Стоянова Маринова.

20.11.2020 г.  
Пловдив

Подпис: .....  
/проф. д-р М. Орбецова/