

**До председателя на Научно жури  
определено със Заповед Р-109-581/17.12.2021.  
от Ректора на Медицински Университет,  
проф. Валентин Игнатов, дм,  
Варна**

**РЕЦЕНЗИЯ**

**От доц. д-р Катя Николова Тодорова д.м., външен член на научното жури  
„Катедра по кардиология, пулмология, ендокринология и ревматология”, Сектор „Ендокринология” МФ,  
Медицински Университет-Плевен,  
Началник Клиника по ендокринология при УМБАЛ „д-р Г. Странски“ - Плевен**

**Във връзка с дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен  
„ДОКТОР” на тема:**

**„МЕТАБОЛИТЕН ПРОФИЛ НА ПАЦИЕНТИ С ХОРМОНАЛНО НЕАКТИВНИ АДЕНОМИ”**

**Автор: д-р ЕВЕЛИНА БОЙКОВА ЗЛАТАНОВА**

**Докторант на самостоятелна форма на обучение**

**Професионално направление: Медицина 7.1**

**Докторска програма: „Ендокринология”, шифър 03.01.16,**

**Втора Катедра по Вътрешни болести**

**Научен ръководител:**

**доц. д-р Мира Сидерова, дм, МФ, МУ „проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна,**

**Общо представяне на процедурата и докторанта**

За изготвяне на "Рецензия" по дисертационния труд на д-р д-р Евелина Бойкова Златанова бях избрана за външен член на научното жури по процедура за защита на дисертация, съгласно Заповед № Р-109-581/17.12.2021 г. на Ректора на МУ- Варна. В тази връзка ми бяха представени на хартиен носител: дисертационния труд, автореферат на дисертационния труд,

електронен носител с публикации и всички научни материали, справки и документи, свързани с неговата защита. Документите са предоставени в изискуемия срок, надлежно подредени и съдържат добре оформен доказателствен материал. Считаю, че предоставената документация е в съответствие с изискванията по процедурата по защита за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Варна, Правилник на МУ-Варна (15.09.2020 г.) и е в съответствие със Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) (<http://mon.bg>, от 05.05.2018).

Въз основа на изискванията на ЗРАСРБ и Глава II, Раздел I от ПП ЗРАСРБ е изготвена настоящата рецензия.

**Д-р Евелина Бойкова Златанова** е родена през 1987 г. в гр. София. Завършила е средното си образование в Националната Природо-математическа гимназия, София с пълно отличие. През 2011 г. завършва висшето си образование, специалност „Медицина“ в МУ-Варна и се дипломира отново с пълно отличие, като е удостоена с престижната награда „Златен Хипократ“ за отличен успех по време на следването си.

Д-р Златанова започва веднага своята работна кариера като лекар в екипа на Клиниката по ендокринология в УМБАЛ „Св. Марина“, Варна, от 2011 г., където работи и до момента. Две години по-късно, през 2013 г., след успешно положен конкурс е назначена като редовен асистент в същата клиника. Има придобита специалност по „Ендокринология“. Д-р Златанова има магистърска степен по Здравен мениджмънт.

През 2018 г., със Заповед № Р-109-568/25.09.2018г. на Ректора на МУ- Варна, е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка по докторска програма „Ендокринология“ към Втора Катедра по Вътрешни болести на МУ–Варна.

Член е на Българско Дружество по Ендокринология, Български Лекарски Съюз и Европейско Дружество по Ендокринология.

Владее писмено и говоримо английски език на високо ниво.

## **2. Оценка за личното участие на докторанта в дисертационния труд**

Д-р Златанова е реализирала успешно задачите, заложи в индивидуалния и групов учебен план, получила е необходимия брой кредитни точки и е разработила и завършила в срок научното проучване. Издържала е успешно необходимия изпит за „Докторантски минимум“.

Д-р Златанова е разработила самостоятелно стъпките на провеждане на изследването. Участвала е в снемането на антропометрични данни и във вземането на биологични проби за изследване на специфични лабораторни параметри.

Написването на дисертационната работа, събирането и обработването на данните, тяхното анализиране, онагледяване, обсъждане и обобщение са личен труд на автора. Особено стойностен е творческият подход при изграждане на самостоятелни хипотези и анализ на резултатите, за които няма убедителни данни в достъпната литература.

Дисертационният труд е написан на 126 стандартни машинописни страници и съдържа следните раздели: „Използвани съкращения“ – 1стр., „Въведение“-3 стр., „Литературен обзор“ -47 стр., „Цел и задачи“-1 стр., „Материал и методи“- 5 –стр., „Резултати и обсъждане“-60 стр., „Изводи“- 2 стр. „Заклучение“-3 стр., „Приноси“-1 стр., „Списък с публикации“-1 стр., „Списък с и научни участия“- 1 стр., „Използвана литература“ -25 стр. „Приложения“ – 1 стр. В книгописът са включени

250 литературни източници, от които 13 на кирилица и 237 на латиница. От ползваните от автора литературни източници 16 (6,4%) са от последните 6 години и 108 (43,2%) са от периода 2005 -2015 г.

Дисертационния труд е написан на ясен, точен и лесно четим професионален и граматически правилен език. Съотношението: обзор: методична: резултатно-разборна част е оптимално и е съответно 40:10:50.

В текста са включени 47 фигури и 31 таблици, разположени в логична последователност. Оформлението на дисертационната работа като цяло, както и на приложения автореферат, е в пълно съответствие с изискванията на Правилника на МУ-Варна.

### **3. Представяне на дисертационния труд**

**Актуалност на тематиката.** Избраната тема за дисертационна разработка е удачно подбрана по отношение на значимост на проблема и звучи съвременно и актуално, поради това, че през последните десет години се засили научния интерес към изучаване на причинно-следствената връзка „бенигнени надбъбречно-корови инциденталомии (Н И) и метаболитен синдром (Мет С)”. Анализиранието на клиничните последици от това съчетание дава основание да се приеме съществуване на една равнопоставена и двупосочна зависимост между надбъбречните инциденталомии и прогресиращия във времето кардио-метаболитен риск, от една страна, и от друга - повишен риск от малигнизация на аденомите. Възможностите за редукция на съдово-метаболитния и митогенен риск са ограничени и се свеждат до превенцията на модифицируемите кардио-метаболитни рискови фактори, промяна в начина на живот и оперативно отстраняване на аденома. Въпроса за избора на терапия остава спорен и изисква допълнителни проучвания. У нас почти липсват изследвания по проблема на метаболитните нарушения при несекретиращи инциденталомии, а в международен план съществува противоречивост или непълноценност на данните по отношение на причинно-следствената връзка и нейните клинични последици. Тези факти обуславят нуждата от настоящето научно изследване.

**Заглавието** на дисертационния труд е конкретно и отразява същността на изследването и важността на проучвания научен проблем в настоящия момент, но и с възможна проекция в бъдещето.

**Литературният обзор** е много добре структуриран и е оформен на 54 страници. Той включва актуална информация, която е изцяло насочена към проблема. Последователно са обхванати темите за инциденталомии по отношение на епидемиология, клинично-хормонална характеристика и образна диагностика, за метаболитния синдром и неговите компоненти и за връзката „нефункциониращи надбъбречно-корови аденоми и метаболитен синдром”. В тази част на обзора д-р Златанова представя в детайли съществуващите противоречия и непълнота в знанията по отношение на съдово-метаболитното здраве при нефункциониращите Н И. Тя обобщава и анализира данните от множество проучвания, които разглеждат бенигнените надбъбречно корови аденоми като първопричина за възникване на съдово-метаболитна дисфункция, в основата на която лежи ендогенната хиперинсулинемия, обусловена от клинично непрявен хиперглюкокортицизъм. Д-р Златанова представя и друга гледна точка, търсеща отговор на въпроса, дали асоциираната с метаболитния синдром хиперинсулинемия *per se* може да доведе до развитие на надбъбречен тумор. Анализиранието

на клиничните последици от това съчетание дава основание да се приеме съществуване на взаимно свързана зависимост между Н И и прогресиращия във времето метаболитен и митогенен риск. В светлината на тези два фокуса д-р Златанова коментира въпроса за избора на клинично поведение относно възможностите за редукция на очакваните неблагоприятни усложнения, в насока полза/риск. Като доказателства, тя представя резултатите от множество интервенционни проучвания, които показват значително подобрене на метаболитно-съдовата прогноза след хирургично отстраняване на нефункциониращи инциденталомии.

В заключителната част на литературния обзор д-р Златанова очертава в обобщен вид характеристиката на Н И, двупосочността на връзката „бенигни нефункциониращи надбъбречно-корови аденоми – хиперинсулинемия и метаболитен синдром или метаболитен синдром – хиперинсулинемия – развитие на надбъбречен тумор“, като подчертава, че въпроса за избора на поведение остава спорен и изисква строга преценка относно прилагане на целесъобразна терапия на основното и на съпътстващите заболявания.

Тази аналитичност показва, че д-р Златанова не само много добре познава състоянието на проблема, но е и вложила творчество при неговото интерпретиране.

**Целта на дисертацията** е формулирана ясно и точно, а именно да се анализират диагностичните, метаболитните, биохимичните и хормоналните аспекти на пациенти с хормонално неактивни надбъбречни аденоми. Тя съответства на заглавието и възможностите на проучването.

За постигането и д-р Златанова е поставила шест **задачи**, отнасящи се до: 1). определяне на честотата на Met C, на неговите компоненти и връзката им с антропометричните показатели, 2). изследване на серумен кортизол, ритъм, уринен кортизол, експресен блокаж с 1 мг. Дексаметазон, съотношение алдостерон/ренин, метанефрини и връзката им с размера на аденомите, 3). Сравняване на честотата на метаболитните нарушения между пациентите с НФ И и общата българска популация, 4). Определяне на относителния дял на новооткритите гликемични нарушения и ролята на инсулиновата резистентност при НФ И, 5) Изследване на мастен чернодробен индекс, чернодробни ензими и корелацията им с размера на аденома, 6) Разработване на диагностичен алгоритъм за търсене на метаболитни нарушения при болни с Н И.

Самото оформяне и последователността на задачите отразява логистичното умение на д-р Златанов да структурира и проведе на научното изследване.

**Материал и методи:** Предмет на изследването са сто и пет пациента с хормонално неактивни надбъбречни аденоми, подбрани по специфични включващи и изключващи критерии. Спазени са етичните изисквания с подписване на информирано съгласие за участие в изследването и одобрение от етична комисия. Описани са характеристиката и методиката на проведените антропометрични, клинично-лабораторни и хормонални изследвания. Спазени са всички условия за вземане на кръв за хормонален анализ, което позволява правилна интерпретация на получените резултати. Нутритивния статус е стратифициран в по категории, съобразно класификацията на СЗО. Много точно е описана образната диагностика чрез компютърна томография (КТ) и е дадена оценка на плътността на образа като диагностичен маркер за бенингния характер на аденома.

**Статистически анализ:** Достоверността на получените резултати е доказана с използването на съвременни методи за статистическа обработка като сравнителен, дисперсионен, вариационен,

корелационен, регресионен анализи, анализ за оценка на риска и ROC curve анализ, като даните са обработени с помощта на статистически пакет SPSS v.20.0

**Приноси и значимост на разработката за науката и практиката:** Анализът на данните показва, че при всички пациенти с НИ има метаболитна дисфункция и компонентите на Met C са изразени в различен относителен дял. Превалиращи са: артериалната хипертония (АХ), която е установена при 93.3% от пациентите с Met C, повишената обиколка на талията, която е над нормата при 90% от мъжете и 68,3% от жените и въглехидратните нарушения. От метаболитните показатели най-често се среща повишена кръвна глюкоза на гладно над 5,6 ммол/л, регистрирана при 76,2% и атерогенна дислипидемия с преобладаваща хипертриглицеридемия, установена при 68,6%. Затлъстяване се среща при 49,5% , а наднормено тегло при 35,2% от пациентите. Доказва се статистически значима разлика в честотата на затлъстяването между мъже и жени, оценено по отношение на обиколката на талията, каквато до момента не е установявана.

Промените в метаболитния профил позволяват интерпретация в две направление. Първото се отнася до повишения сърдечно-съдов риск и се свързва със всеки един от компонентите на Met C. Втората посока на размисъл се свързва със затлъстяването и наднорменото тегло, за които е характерна инсулинова резистентност. Ендогенната хиперинсулинемия би могла да бъде фактор за развите на бенигни или малигни надбъбречни аденоми. Освен това зътлъстяването е самостоятелна причина на сърдечно-съдова смъртност или смъртност, свързана с онкологични заболявания.

За да бъде достоверна интрепретацията на метаболитните нарушения и оценката на свързания с тях риск е било необходимо да се докаже, че при всички пациенти аденомите са нефункциониращи. За целта е била определена функционалната хормонална характеристика на надбъбречните аденоми. Чрез измерване на сумарната 24 часова кортизолова секреция, наличието на запазен циркарден ритъм на серумния кортизол и подтискането му в хода на супресионния тест с 1 мг. Дексаметазон е била изключена автономна свръхсекреция на глюкокортикоиди при всички пациенти с надбъбречни инциденталомии. Измерена е нормална стойност на съотношението алдостерон/ренин. Плазмените нива на метанефрин и норметанефрин са били също нормални, с което окончателно е доказано, че извадката се състои само от хормонално неактивни Н И.

Независимо от това, че стойностите на вечерния кортизол са били нормални, се установява права положителна връзка между вечерния кортизол и размера на аденома. Доказва се, че вечерния кортизол, дори и горно-граничен има важна роля за настъпване на глюкозните и метаболитните нарушения.

Независимо от липсата на функционална активност на аденомите, при всички пациенти е налице повишен сърдечно-съдов риск, определен от значимо по-високия ИТМ и влошените метаболитни показатели, в сравнение с общата популация. Това дава основание да се предположи участие на прекурсорите на стероидогенезата, защото аденомите експресират всички ензими на стероидогенезата. Затова д-р Златанова трябва да се обмисли бъдещо изследване на някой от позначимите стероидни прекурсори за да се установи субклинично изявена патологична секреторна активност на стероидогенезата при пациенти с Н И.

За да се изясни какво е процентното разпределение на компонентите на Мет С в кохортата на пациенти с хормоно-несекретиращи надбъбречни аденоми спрямо общата българска популация е направено сравнение на честотата на наблюдаваните метаболитни нарушения. В популацията на лицата с НИ преобладават пациенти с Мет С, диагностициран по три признака, от които най-чести са повишената обиколка на талията, затлъстяването и атерогенната дислипидемия. Вероятно, Н И макар и несекретиращи имат неблагоприятно влияние върху телесното тегло, което се потвърждава от значимата разлика в дела на затлъстелите лица с ИТМ над 30 кг/м<sup>2</sup> ( 49,5% срещу 33,2% в общата популация). Доказва се преобладаване на липидните нарушения при лицата с НИ , характеризиращи се с нисък HDL холестерол (в 66,8%) и високи триглицериди (в 33,7%) спрямо общата популация, което показва, че лицата с НИ по-често развиват МетС.

Особено значими са резултатите от изследването на въглехидратните нарушения и инсулиновата резистентност. След използване на хармонизираните критерии за диагностициране на Мет С, с ниво на КЗ над 5,6 ммол /л е било доказано, че 76,2% от изследваните лица покриват този критерий. След провеждане на орален глюкозо толерантен тест (ОГТТ) е било установено, че нормален глюкозен толеранс са имали само 10,5% от лицата с НИ, а новодиагностициран захарен диабет тип 2 ( ЗДТ2 ) е бил открит при 38,1%. Значимо най-голям брой въглехидратни нарушения (64,5% ) са били диагностицирани при лицата, при които е имало комбинация от нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ). Честотата на новодиагностицирания ЗДТ2 е значимо по-висок отколкото в общата популация. Това дава възможност да се обобщи, че Н И са свързани с по-голямо разпространение на НГТ и ЗД Т2. Всички пациенти с въглехидратни нарушения са имали завишен ИТМ.

Проследяването на нивата на инсулина в хода на ОГТТ показва, че няма съществена разлика в базалните нива на инсулина, измерен на 0 мин. между лицата с НГТ и тези с новодиагностициран ЗД. Съществена разлика се наблюдава при сравняване на лицата с НГ и с НГГ. Проследяването на стимулираните инсулинови нива, измерени на 120 мин. показват данни за хиперинсулинемия при подгрупите лица с НГТ и комбинацията от НГН и НГГ, като 67,6% от всички тях имат над 5 пъти по-голямо увеличение на нивата на инсулина в рамките на 2 часа. Не са били установени корелационни връзки с размера на аденома и нивата на кръвната захар и инсулина. В световната литература към настоящия момент няма подробни данни за стойностите на инсулина в хода на ОГТТ при хормонално неактивни аденоми. Хиперинсулинемията, с акцент на 120 мин. би трябвало да бъде обект на клинично търсене и ранно откриване , с цел превенция на митогенните ефекти на инсулина, които са свързани с иск от малигнена трансформация.

Трябва да се отбележи, че макар и спекулативно, данните от регистрираната свръхстимулирана хиперинсулинемия позволяват обсъждане на възможността някои от ефектите на инсулина да променят размерите на аденома, поради активиране на неговия митогенен потенциал в условията на хроничната хиперинсулинемия. Това дава основание на д-р Златавона да предложи да се заложат още от сега основите на бъдещо проспективно проучване, в което би било интересно да се проучи ролята на инсулина в корелация с инсулино-подобния растежен фактор -1 ( IGF-1) и субклиничното възпаление.

Изключително значима информативна стойност имат данните от определяне на праговете стойности на кръвната захар и на инсулина на 0 и 120 мин, над които има риск от увеличаване на размера на аденома. Прецизното ROC curve анализирани е установило, че праговата стойност за инсулина на 0 мин. е 6,5 IU, а праговата стойност на инсулина на 120 мин. е 54.5 IU, при доказана достоверност чрез определяне на чувствителността и специфичността на теста (чувствителност - 54,1 % и специфичност - 58,1%). Праговата стойност на кръвната глюкоза на 0 мин. е 6,35 ммол/л., а за 120 мин. - 8,25 ммол/ л., (с чувствителност на теста от 52,7 % и специфичност от 54,8% ). Праговата стойност на НОМА ИР индекса е 1,85 (при чувствителност от 50,0% и специфичност 54,8%). За QUICKI праговата стойност е 0,34 (с чувствителност на теста от 51,6% % и специфичност от 52,7%).

Интересът към ранното чернодробно увреждане при Met C е аргументирал изследване на чернодробните трансминази и калкулиране на индекса за омазнен черен дроб (FLI). Затова не е изненадващ резултата, че при 32,4% от пациентите с НИ са били установени горногранични нива на чернодробни серумни трансминази, а FLI е бил висок при около 50% от тях, което е доказателство за чернодробна стеатоза. Също така високите нива на FLI над 57% могат с достоверност да предскажат риска от възникване на неалкохолна стеатозна болест и нарастване на аденома.

На базата на тези проучвания са разработени два алгоритъма. Разработването на първия алгоритъм за поведение на лица с НИ, базиран на международните препоръки, е съществен принос, с практическа значимост. Той представя стъпките на изследване на хормоналната активност на аденома в две посоки - като скринингови и потвърдителни и определя спецификата в поведението при положителни и отрицателни изследвания. Дава препоръки за дългосрочно проследяване на пациентите и определя честотата на регулярния радиографски и хормонален контрол и посочва критериите за преценка за оперативно лечение.

Ценен и с голяма практическа стойност е и представения втори алгоритъм, който е изграден на базата на собствените резултати и съобразен с метаболитния профил на пациентите, които нямат индикации за оперативно лечение. Тези лица трябва да бъдат задължително проследявани по отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори и динамично преоценявани съобразно кардио-метаболитния риск след определен период на консервативна терапия поради очаквано влошаване на метаболитния статус, независимо от прилаганото лечение.

Направеното **обсъждане** след всеки получен резултат е представено като компетентно и задълбочено интерпретиране, с вложено авторско мнение, което е съпоставено с данните на различни авторски колективи, а там където няма такива е направен опит за самостоятелно разсъждение, което придава автентичност и индивидуалност на работата. Самооценката на д-р Златанова е видна от представените от нея приноси, които отразяват данните от изводите.

**Изводи:** Въз основа на получените резултати д-р Златанова извежда 14 извода, представляващи същността на получените резултати. Най-съществени и оригинални за нашата страна са изводите № 1,2, 8, 9,11 и 13.

**Приноси:** В качеството ми на рецензент на научния труд считам, че д-р Златанова има редица оригинални приноси по темата на дисертацията. Позволявам си да разделя общо осемте обединени приноси на четири с научно-теоретичен и четири с научно-приложен характер. От тях най-значими са: изучаване на връзката между НИ и компонентите на Met C, доказване на високата

честота на метаболитни нарушения сред пациентите с Н И, спрямо общата популация, на анализирани на ролята на различните нарушения на глюкозния толеранс и на високите нива на инсулина за нарастване на аденома, за приложението на нови неинвазивни методи за скрининг за чернодробна стеатоза и изграждане на разширен алгоритъм с добавяне на метаболитни маркери, оценяващи кардио-метаболитния риск.

Дадени са препоръки за активно проследяване на лицата с хормонално неактивни надбъбречно-корови аденоми с нарушения във въглехидратния метаболизъм с цел превенция на захарен диабет и метаболитен синдром. Иновативните резултати от този труд могат да послужат за изграждане на регистър за проследяване на тези пациенти и отчитане на ефикасността от терапията. Работата може да бъде основа за бъдещи проспективни проучвания за доказване на митогенната роля на инсулина в генезата на Н И.

**Книгопис:** Направената библиографска справка потвърждава високата информираност на докторантката по разработваната теза. Цитирани са 13 български източника. В българската научна литература по темата има много малко публикации. Интересът в световен аспект по проблема е изключително висок и това обяснява множествеността на цитираните чуждестранни автори.

#### **Автореферат:**

Към материалите по защита е представен автореферат на дисертацията. Той съдържа в съкратена форма текста на съответните раздели и обобщава най-съществените данни от методологията, анализирани резултати, изводите и приносите.

**Критични бележки.** Имам незначителна критична бележка, отнасяща се към раздела „Материал и методи“. Не е описана характеристиката на проучването и не е посочен времеви период за събиране и наблюдение на болните.

#### **6. Преценка на публикациите по дисертационния труд**

По темата на дисертацията д-р Златанова е публикувала 3 научни оригинални статии, приети и отпечатани като пълнотекстови публикации с библиография в две български (в сп. „Ендокринология“ 3/2020 и „МЕДИНФО“ 5/2021г.) и едно чуждестранно списание („General Medicine“ 5/2020г.) Тя е водещ автор и на трите научни публикации. Фрагменти от дисертационната работа са изнесени на пет български научни форума. Тя е представящ автор на всички презентации. Въз основа на това, научната активност в периода на разработване на труда се оценява като оптимална.

**Заключение:** Дисертационният труд на д-р Златанова е завършено и оригинално научно проучване. В него тя представя съществуващите противоречия и непълнотата в знанията по отношение на съдово-метаболитните нарушения при нефункциониращите Н И. В процеса на изпълнението на поставените задачи д-р Евелина Златанова е повишила знанията си в областта на ендокринологията, гастроентерологията и образната диагностика. Постигнатите резултати, направените изводи, приноси и препоръки имат важно практическо значение за нашата страна и те дават основание Н И да бъдат разглеждани като обществено значим здравен проблем, дори и само заради дела на въглехидратните нарушения.

Дисертационният труд е детайлно и прецизно разработен и заслужава висока оценка. Той **съдържа клинично-значими научни, научно-приложни и приложни резултати, някои от които**

*представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Варна за приложение на ЗРАСРБ.*

С убеденост изказвам своята **положителна оценка** за дисертационния труд на д-р **Евелина Бойкова Златанова** и **предлагам на научното жури да присадят на д-р Златанова образователната и научна степен „ДОКТОР”** в професионално направление „Медицина” по научната специалност „Ендокринология”.

01.02.2022г.

Плевен

Изготвил рецензията:

доц. Катя Годорава дм