

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Кирил Христов Христов, д.м.

определен за вътрешен член на Научното жури и за изготвяне на рецензия със Заповед Р-109-581/17.12.2021 г. на Ректора на Медицински университет-Варна

Относно: Дисертация за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“
Автор: Д-р Евелина Бойкова Златанова - Катедра „Втора катедра по вътрешни болести“
на Факултет по Медицина при Медицински университет-Варна

Тема: „Метаболитен профил на пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление 7.1. „Медицина“ и научна специалност „Ендокринология“

Надбъбречните инциденталомии се дефинират като формации, изхождащи от надбъбречните жлези, които са открити случайно по време на образно изследване при състояния, несвързани с подозрение за надбъбречно заболяване.

Началото и естествения ход на развитие на надбъбречните инциденталомии са неизвестни. Неясни са и кардиометаболитните проявления на тези адренални тумори. Все по-голям брой клинични и експериментални доказателства подкрепят идеята за напълно или частично разгърнат метаболитен синдром при пациентите с надбъбречни инциденталомии. Последните са свързани с кардиометаболитното здраве, при неизяснена причинно-следствената връзка с метаболитния синдром, хиперинсулинемията и сърдечно-съдовата коморбидност. Очертаващата се асоциация между наличието на надбъбречните инциденталомии и метаболитен синдром повдига въпроса за оптималното клинично поведение при тези пациенти, както и отношението терапевтична полза/риск в лечението на тази индолентна патология.

Структурата на дисертационния труд представен от д-р Евелина Златанова съответства напълно за представяне за защита – въведение, литературен обзор, цел и задачи, методология на дисертационния труд, резултати, дискусия, изводи и приноси. Той е написан на 153 страници и е онагледен с 31 таблици и 47 фигури.

Библиографията включва 250 литературни източници, от които 13 са на кирилица и 237 на латиница. Библиографията е обширна и добре оформена. Около 10 %

от цитираните автори са от последните 5-6 години.

Във *въведението* се подчертава, че данните от литературата остават все още доста противоречиви. Като се имат предвид възможностите, които предоставят изследванията в областта на съвременната медицина и очертаващата се връзка между наличието на надбъбречните инциденталомии и метаболитен синдром се повдига въпроса за оптималното клинично поведение при тези пациенти, т.е. те трябва ли да бъдат лекувани или само наблюдавани.

Литературният обзор представен в дисертационния труд е много задълбочен и обхваща 15 раздела в логическа последователност.

Д-р Златанова конкретно и аналитично представя най-важните подходи, публикувани в литературата във връзка с диагностиката на метаболитния синдром при пациенти с надбъбречни инциденталомии и взаимовръзката между двете заболявания. Въпреки, че метаболитният синдром е по-често свързан с функционалните надбъбречни аденоми, изглежда че нефункционалните инциденталомии и субклиничният синдром на Кушинг също са свързани с повишена честота на някои кардио-метаболитни рискови фактори, като нарушен глюкозен толеранс, хипертония, атерогенна дислипидемия, дифузно и висцерално затлъстяване, хиперурикемия, повишена тромбогенност, системно възпаление и субклинична атеросклероза, фактори които са компоненти на метаболитния синдром.

След задълбочения и аналитичен преглед на литературните данни и научните изследвания по разглеждания проблем, д-р Златанова стига до заключението, че прецизната диагностика на пациентите с надбъбречни инциденталомии, включително нефункционални, трябва да включва и оценката на компонентите на метаболитния синдром за идентифициране на пациентите с повишен кардио-метаболитен риск и назначаването на подходящи промени в начина им на живот и евентуално терапевтични интервенции.

Целта на дисертацията е много ясно и конкретно формулирана - да се анализират диагностичните, метаболитните, биохимичните и хормоналните аспекти на пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми и се направи съвременна оценка на някои допълнителни маркери свързани с метаболитния синдром, неалкохолната стеатозна болест и сърдечно-съдовия риск.

За изпълнението на тази цел тя си поставя *6 задачи*, които също в логична последователност отговарят на целта.

Изследвани и анализирани са диагностичните, метаболитните, биохимичните и

хормоналните аспекти на пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми.

Обект на изследване са 105 пациенти с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми, преминали през Клиниката по ендокринология и болести на обмяната към МБАЛ „Света Марина“, Варна.

Пациентите са подбрани по точно определени критерии за включване и изключване в изследването.

За постигане на научно-изследователската цел и за решаване на формулираните задачи са проучени и анализирани данните на пациентите с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми, на които са проведени изследвания според стандартния протокол: анамнеза на болестта и съпътстващите заболявания, физикален преглед, абдоминална компютърна томография с отчитане на размера на аденома и КТ-характеристиките му, лабораторни изследвания на биохимични и хормонални показатели. Пациентите са разпределени по пол, възраст и рискови фактори.

Тези данни са показателни за стремежът на д-р Евелина Златанова не само да се постигнат нови посоки в диагностика, контрол и лечебен резултат, но и да се изведат достоверни научно-обосновани резултати и изводи, които да подпомогнат и усъвършенстват клиничната практика и подхода на лечение при пациентите с метаболитен синдром и хормонално-неактивни надбъбречни аденоми.

Посочените статистически методи позволяват да се онагледят детайлно поставените задачи.

Получените *резултати* по отделните задачи потвърждават задълбочения анализ на клиничния материал. Въпреки спецификата на обработване на този клиничен материал, д-р Златанова много ясно го представя в таблици и фигури. Докторангът разглежда своите резултати и обсъждане по всяка отделна задача, което дава много точна оценка на клиничния материал като го съпоставя с наличните резултати на други автори, извършили подобни изследвания сред различни групи от пациенти.

Дискусията е насочена и компетентна. Проличава умението на д-р Златанова да анализира собствените си резултати в контекста на известните в литературните данни, като съпоставя резултати си с резултатите от международните и национални бази данни.

Твърде оскъдните публикации и информации в литературата показват, че нейното проучване се явява навреме, давайки възможност да се приложат нови неинвазивни модерни и комплексни показатели за оценката на метаболитния синдром при пациентите с надбъбречни инциденталомии.

Въз основа на получените резултати са формулирани *14 извода*, които следват логически поставените цел и задачи на проучването. Сред тях бих открил следните:

1. С гликемични нарушения са 89.5% от изследваните пациенти, установява се висока честота на въглехидратните нарушения: новооткрит ЗД (38.1%), НГГ (5.7%), НГТ (45.7%), което налага активно търсене на въглехидратни нарушения сред пациентите с хормонално-неактивни аденоми.
2. Установена е честота от 67.60% на пациентите с НИ , които имат над 5-кратно увеличение на нивата на инсулин на 120 мин.
3. Размерът на аденома не колерира с въглехидратните показатели. Определи се гранична стойност на НОМА-IR и QUICKI, над която се очаква увеличаване размера на аденома
4. Висцералното затлъстяване (доказано с повишена обиколка на талия) е рисков фактор при болните с надбъбречен хормонално-неактивен аденом. ИТМ и обиколката на талията корелират с инсулина на 0' и 120', НОМА-IR и QUICKI.
5. 46.7 % от пациентите с НИ имат висок риск за развитие на чернодробна стеатоза оценен чрез скрининг с FLI. Определихме прагова стойност на FLI от 57.5, над която може да се очаква нарастване на аденома. Тази стойност може да послужи като неинвазивен метод за разработване на скринингови програми при тази група болни.
6. Предложи се алгоритъм за проследяване на метаболитните показатели при пациентите с надбъбречни хормонално-неактивни аденоми.

Надбъбречните хормонално-неактивни аденоми могат да се окажат обществено значим здравен проблем дори и само заради дела на въглехидратните отклонения. Важна е ранната диагностика не само с еднократна стойност на кръвна глюкоза на гладно, но и провеждане на ОГТТ с изследване на кръвна глюкоза и инсулин на 0 и 120 минута. Само по този начин ще има пълна картина на въглехидратната обмяна и ще може правилно да се интерпретират, проследяват и лекуват болните. Увеличаването на изследванията за въглехидратната обмяна би имало позитивен ефект с оглед търсене на скрита заболяемост и навременно профилактиране на усложненията свързани с нея, за което е предложен диагностичен алгоритъм за търсене на метаболитните нарушения при болни с хормонално-неактивни надбъбречни аденоми.

Необходими са допълнителни проспективни проучвания за изясняване дали пациенти с хормонално-неактивни аденоми и променен метаболитен профил имат

повишена сърдечно - съдови заболяваемост и смъртност, както е доказано в общата популация. Подобни данни и комплексна оценка ще са от решаващо значение при избора на оптимално лечение на тези пациенти, което в момента остава до голяма степен емпирично.

Представените от д-р Златанова *приноси* са дадени много точно и коректно и са определени като приноси с научно-теоретичен и научно-приложен характер.

Д-р Евелина Златанова представя *3 публикации* в периодични издания. Във всички публикации тя е първи автор. Публикациите отразяват различни аспекти от получените резултати и направените обзори на литературата, изследващи асоциацията между метаболитния синдром и надбъбречните инциденталомии.

Авторефератът е написан на 61 страници и представя напълно дисертационния труд.

В заключение отново искам да подчертая своята висока оценка за клиничната и научно-изследователска дейност представена в дисертационния труд на д-р Златанова и убедено ще гласувам с „ДА“ за присъждане на научната и образователна степен „Доктор“ на д-р Евелина Бойкова Златанова.

26.01.2022

Гр. Варна

проф. д-р Кирил Христов Христов, д.м.