

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд по процедура за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“

Автор на дисертационния труд: д-р Татяна Петрова Чалъкова, докторант в редовна форма на обучение , научна специалност „КАРДИОЛОГИЯ“, шифър 03.01.47, Първа катедра по „Вътрешните болести“, Факултет по „Медицина“, МУ – „Проф. Параскев Стоянов“ – гр. Варна.

Тема на дисертационния труд: „СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК ПРИ ЛИЦА СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1 С ПРОДЪЛЖИТЕЛНО ПРОТИЧАНЕ“

Рецензент: Проф. д-р Николай Йорданов Пенков, д.м.н.

Дисертационният труд на д-р Татяна Чалъкова разглежда актуален проблем в съвременната кардиология – „Сърдечно-съдов риск при болни от захарен диабет тип 1 с продължително протичане“. Този тип захарен диабет е с нарастваща честота и се дължи на липса на инсулин поради автоимунно разрушаване на бета клетките на панкреаса. Прогнозата при болните в миналото е била изключително лоша и драматично е подобрена след 20-те години на ХХ-ти век когато е въведено лечението с инсулин. Продължителността на живота при болните значително е удължена и продължава да се удължава с усъвършенстване на инсулиновото лечение. Заедно с това обаче зачестяват и усложненията на диабета, особено при болни с лош контрол на кръвно захарните нива.

В световен мащаб сърдечно-съдовете заболявания са основна причина за смърт. В България те са причина за смърт при около 66% от всички смъртни случаи. Захарният диабет тип 1 е един от основните рискови фактори за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. За съжаление проучванията в тази насока, особено у нас са недостатъчни.

Дисертационният труд на д-р Чалъкова е част от научен проект, подкрепен от Фонд „Наука“ към МУ-Варна с договор 17022/2017 г. – „Промяна в количеството на висцералната мастна маса и отношението ѝ към повишения СС риск при пациенти с дългогодишен тип 1 захарен

диабет“ и част от научен проект, подкрепен от Фонд „Научни изследвания“ към Министерство на образованието и науката (договор ДН 13/3 от 14.12.2017 г.) – „Сърдечно-съдов и метаболитен риск, свързан с висцералната мастна тъкан, при пациенти с тип 1 захарен диабет“.

Дисертационният труд е написан на 135 стандартни страници и е онагледен с 21 фигури, 25 таблици и 5 приложения.

Литературният обзор е въз основа на 361 заглавия – 1 на кирилица, 359 на латиница и 1 препратка към уебстраница, като по-голямата част от тях са публикувани през последните 10 години. Честотата на захарния диабет тип 1 е значително по малка от тази на Т2ЗД, а етиологичните и патогенетичните фактори са различни. Сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при болни с Т1ЗД е достоверно по-голяма и се наблюдава в по-ранна възраст отколкото при пациенти без такъв. Артериалната хипертония и нейните усложнения при болни с Т1ЗД се наблюдават често. Чести са и дислипидемиите при тези болни, тъй като инсулинът има важна роля в регулирането на мастния обмен. Затлъстяването при Т1ЗД в миналото е наблюдавано много рядко. Сега обаче вероятно поради интензивното лечение на хипергликемичните състояния то се наблюдава сравнително често. Съдовото стареене е важен рисков фактор при Т1ЗД - води до повишена съдова ригидност и ендотелна дисфункция, а това е свързано с по-голяма честота на съдови инциденти. Специално място е отделено на промените в начина на живот и прилагането на медикаментозни средства за корекция на рисковите фактори при болни с Т1ЗД. Разгледани са някои важните формули и таблици за прогнозиране на сърдечно-съдовия риск и идентифициране на болните с висок риск от ССЗ. Накрая на обзора са изведени недостатъчно добре проучените, нерешените и спорни въпроси, касаещи сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при болни с Т1ЗД.

Цел и задачи на проучването. Целта на дисертацията е изведена логично от нерешените и спорни въпроси в литературния обзор и е дефинирана точно и ясно. Задачите обща 7 на брой уточняват пътищата за реализиране на поставената цел.

Клиничен материал и ползвани методи на изследване. Изследвани са общо 183 души, от които 124 болни с поне 15 годишна давност на Т1ЗД и 59 здрави. Двете групи са сравними по пол и възраст. Болните и здравите са включени в проучването доброволно след подписване на информирано

съгласие. Набирането на клиничния материал е осъществено в УМБАЛ „Света Марина“ – гр. Варна от ноември 2018 г. до август 2020 г. при използване на строго дефинирани критерии за включване и изключване на пациентите.

Ползвани са следните методи за изследване:

1. Структурирано интервю – давност на Т13Д, история на диабетния контрол, остри усложнения – диабетна кетоацидоза и хипогликемии, микроваскуларни усложнения, фамилна анамнеза за ранно ССЗ, остро или хронично възпалително или аутоимунно заболяване, вредни навици, начин на хранене, физическа активност.

2. Антропометрични данни: телесно тегло, ръст, обиколка на талията, ИТМ, артериално налягане, пулсово налягане, пулсова честота.

3. Лабораторни изследвания: кръвна захар, гликиран хемоглобин, мастен профил – общ холестерол, HDL-C, LDL, VLDL, триглицериди.

4. Образни изследвания: компютър-томографско изследване за определяне обема на епикардната мастна тъкан и изчисляване на коронарния калциев скор, магнитно-резонансна томография за определяне на ЕМТ, а ползвайки двоен енергиен източник за рентгенова абсорпциометрия е направена оценка на ВМТ.

5. Глобалният СС риск е изчислен посредством формулата на STIDRE, а 10 годишният риск е определен посредством Фрамингамския рисков скор. Освен това е определена и съдовата възраст.

6. Статистическият анализ на получените резултати е широко обхванат и позволява методи, които дават възможност за точна оценка на тяхната значимост.

Резултати и обсъждане. Честотата на АХ при болните от Т13Д е два пъти по голяма, а систолното артериално налягане по високо отколкото при контролната група. По-високо при диабетниците е и пулсовото налягане. Контролът на АН при болните с Т13Д и при контролите не се различава и е далеч от оптималния.

Честотата на дислипидемиите при Т13Д и при контролите не показва статистически достоверна разлика. Това важи и за средните стойности на отделните липидни фракции при двете изследвани групи. Важно е, че участниците в проучването, които имат дислипидемия независимо от това

дали са с Т13Д или без такъв имат по-високи стойности на систолното и диастолното АН в сравнение с пациентите без дислипидемия. Известно е, че съчетанието на захарен диабет с АХ има адитивен ефект за развитието на ранна атеросклероза.

Пациентите с наднормено тегло при Т13Д са значително повече, а тези със затлъстяване по-малко отколкото при контролите. Абдоминалното затлъстяване както при мъжете така и при жените от двете групи не се различава. Епикардната мастна тъкан при болните с дългогодишен Т13Д за разлика от контролите е увеличена. Систолното и диастолното АН се повишават при по-голяма коремна обиколка и ИТМ.

Съдовото стареене е независим рисков фактор за ССЗ. При болните от Т13Д тя е по-голяма от хронологичната в сравнение с контролната група. Разлики обаче в скоростта на каротидно-феморалната пулсова вълна при двете групи не са открити.

При двете изследвани групи относителният дял на пациентите който водят заседнал начин на живот е по-голям, а на не спазващите българските диетични препоръки за консумация на енергия и макронутриенти по-малък. Диабетиците по-често употребяват алкохол, а пушачите при тях са колкото при общата популация.

Болните с Т13Д често имат допълнителни рискови фактори. Близко две трети от тях имат други два СС риска, а една трета - три и повече. За съжаление ситуацията при контролите не е по-различна.

Пациентите с дългогодишен Т13Д имат по-висок коронарен артериален калциев скор в сравнение с контролите, а това обуславя по-голяма ССЗ при тях. Добавянето на КАКС към общо известните рискови фактори за ССЗ и смъртност може да прекласифицира риска при болните с Т13Д и да улесни навременните профилактични мероприятия при тях.

Изводи. Целта на дисертацията е изпълнена. Изводите са общо 14 на брой и сравнително добре отговарят на поставените задачи. За съжаление липсва непосредствена връзка на същите с поставените задачи. Най-добре би било на всяка задача да се отговори със съответен извод.

Приноси на дисертационния труд. Изследването на д-р Чалъкова е с оригинален и потвърдителен характер. За първи път у нас посредством мултидисциплинарен подход е определен сърдечно-съдовият риск при болни със захарен диабет тип 1. Проверена е корелацията на епикардната

мастна тъкан като маркер за висцерално затлъстяване с промените в липидния профил и обема на висцералната мастна тъкан при болни с Т13Д. Проверен е глобалния ССР при болни с Т13Д и е валидирана приложимостта на комплексния рисков скор Steno Type 1 Risk Engine за болни с дългогодишен Т13Д. Резултатите могат да се ползват за превенция на ранното инвалидизиране на болните, свързано с макроангиопатичните промени. Използвани са нови методи за оценка на инсулиновата резистентност и чувствителност при болни с Т13Д.

Потвърждава се голямата честота на АХ и ролята на повишеното артериално налягане за някои съдови промени при болни с Т13Д. Нездравословният начин на живот – непълноценно хранене, тютюнопушене, алкохолна консумация и намалена физическа активност, включително и при болните с Т13Д се установяват често. Потвърдена е необходимостта от допълнителна прекласификация на СС риск при болни с Т13Д.

Авторефератът на дисертационния труд е със стандартна структура и много точно резюмира дисертационния труд.

Публикации във връзка с дисертационния труд. Д-р Чалъкова е направила общо 6 научни съобщения във връзка с дисертационния труд – 2 реферирани пълнотекстови публикации, 1 нереферирана пълнотекстова публикация и 3 реферирани доклада.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Интересна научна разработка, третираща актуален и недостатъчно изследван у нас проблем. Литературният обзор е с научни достойнства и може да служи за справка по темата. Целта на дисертацията и задачите за нейното реализиране са дефинирани точно и ясно. Клиничният материал е достатъчен за реализиране на поставената цел и задачи. Методите на изследване са съвременни и достатъчно информативни. Статистическият анализ на получените резултати е оптимален. Получените резултати обогатяват клиничното познание по проблема роля на Т13Д като самостоятелен рисков фактор и в комбинация с другите такива за ССЗ и смъртност. Дизайнът на проведеното изследване с подбор на болни от Т13Д с давност поне 15 години позволява да се очертаят ясно сърдечно-съдовите усложнения пряко свързани с диабета и другите общо известни рискови фактори. Болните с Т13Д в млада и средна възраст имат множество рискови фактори в сравнение с връстниците си от контролната група. Съдовата възраст при болните е

сравнително по-голяма от хронологичната и води до преждевременна атеросклероза. Това изисква рано започване на многофакторна профилактика за да се избегнат или отложат във времето СС усложнения. Освен това ползването на съвременни образни методи и биомаркери за стратификация на риска от ССЗ би подпомогнало дефинирането и индивидуализирането на същия с оглед прилагане на превантивните мерки при болните с висок и много висок СС риск. С пълна убеденост може да се каже, че целта на дисертацията е изпълнена. Изводите общо 14 на брой отговарят на поставените задачи. За съжаление липсва прегледност и пряка връзка между тях и поставените задачи.

Във връзка с дисертационния труд са направени общо 6 научни съобщения. Това означава, че проучването на д-р Чалъкова е сравнително добре популяризирано сред кардиологичната общност.

Дисертационният труд на д-р Чалъкова е с приносен и потвърдителен характер. Напълно покрива изискванията за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“. Ето защо аз ще гласувам за това положително и препоръчвам на останалите членове на научното жури да направят същото.

20.03.2023 г.

..... Варна
Николай Пенков, дмн)

РЕЦЕНЗЕНТ
(Проф. д-р

