

## РЕЦЕНЗИЯ

От: Доц. Д-р Милена Красиминова Николова-Влахова, дм

Доцент по Вътрешни болести към Катедра по Вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински Университет, София

Клиника по Нефрология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, София

Относно: Дисертационен труд на д-р ДЕСИСЛАВА ИВАНОВА ГОРЧВА, за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по докторска програма „Вътрешни болести“ на тема: „РОЛЯ НА GDF-15 КАТО ПРОГНОСТИЧЕН МАРКЕР ЗА ДИАБЕТНА КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 И ДИАБЕТНА БЪБРЕЧНА БОЛЕСТ“

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1 Медицина

Научна специалност: Вътрешни болести“ Научен ръководител: Доц. д-р Лъчезар Боянов Лозанова, д.м.

Настоящата рецензия разработих в качеството си на Член на Научно жури, определено въз основа съответната Заповед (№15-03-96-Н2 / 16.4.2026 г.) и в съответствие с нормативната уредба на Република България и Правилника за нейното прилагане на Научното звено.

Нямам конфликт на интереси като член на почитаемото Научно жури, нямам общи публикации с дисертанта. Нямам данни за плагиатство.

### Въведение

Захарният диабет тип 2 е социално значимо заболяване, чиято честота нараства значително през последното десетилетие и засяга не по-малко от 10% от населението по света. Нерядко протича безсимптомно и бива откриван едва когато са налице сериозни органични увреждания на болестта. Честите и тежки усложнения на захарния диабет и тяхното лечение са свързани с огромни здравни и социални разходи и имат голямо влияние върху личния и професионалния живот както на засегнатите пациенти, така и върху техните семейства и близки. Диабетната кардиопатия и диабетната нефропатия са сред тежките органични увреждания на захарния диабет, повлияващи преживяемостта и заболяемостта при тези болни.

Факторът на диференциация на растежа - 15 (GDF-15) е цитокин, който се секретира от различни тъкани в отговор на клетъчен стрес, вкл. хипоксия, възпаление или митохондриална дисфункция. Във физиологични състояния се отделя по време на бременност, след силови упражнения, както и при лекарствени въздействия (метформин). Нивата му корелират с ендотелната дисфункция и микроваскуларна увреда при сърдечносъдови заболявания (като хипертрофия, сърдечна недостатъчност и атеросклероза), при затлъстяване, инсулинова резистентност и предиабет, при диабетните ретино - и нефропатия, онкологични заболявания и др. Повишените нива на

този цитокин се свързват с по-бърза прогресия както на съдовите, така и на органните увреждания при захарен диабет.

#### Представяне на дисертационния труд

Представеният от д-р Горчева проект за Дисертационен труд е в готов вид и отговаря на изискванията за разработване на дисертация за придобиване на ОНС „Доктор“. Представлява задълбочено проучване върху нивата на GDF-15 при пациенти с диабет тип 2 с бъбречни увреждания и изследва прогностичното значение на този маркер при наличие и на диабетна кардиопатия. Темата на настоящия труд е актуална и оценява един нов както за България, така и за света маркер, което прави проучванията особено ценни. Темата на дисертацията е не само актуална, но и насочена към едно социално значимо заболяване, изискващо мултидисциплинарен подход – захарният диабет тип 2, при който водещо значение за прогнозата имат съдовите увреждания и протичащите в съдовете и в органите процеси на възпаление, оксидация и фиброза.

Дисертационният труд е представен на 158 страници, съдържа 31 фигури и 29 таблици. Структуриран е правилно, включвайки всички общоприети за този тип научни трудове части: въведение, обзор на литературата, цели, задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, заключение, приноси, литературна справка (съдържаща над 200 източника, вкл. на кирилица). Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен научен колегиум на Клиниката по Вътрешни болести към „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“.

Въведението и литературният обзор представят съвременните познания за значението на възпалението, вкл. на GDF-15, за развитието на диабетните усложнения с фокус върху диабетна нефро- и кардиопатия. Те запознават читателя по изключително елегантен начин с така описаната сложна материя, демонстрирайки задълбочените познания на дисертанта.

Упоменати са използваните съкращения и шест научни съобщения и публикации във връзка с Дисертационния труд (представляващи само малка част от публикационната и научната дейност на дисертанта).

Целта на дисертационния труд е: чрез сравнителен анализ и оценка на някои известни сърдечно-съдови рискови фактори и метаболитни отклонения при пациенти със захарен диабет тип 2 (ЗДт2), с и без диабетна бъбречна болест (ДББ), да се определи честотата на диабетната кардиомиопатия (DCM) и значението на GDF-15 в диагностичния алгоритъм за ранна миокардна дисфункция при тези пациенти, с оглед по-широко и рутинно използване на GDF-15 в диагностичния процес и клиничната практика.

За постигането на тази цел д-р Горчева си поставя следните 7 Задачи:

1. Да се изследват и съпоставят метаболитните, възпалителни и сърдечно – бъбречни показатели в двете групи: здрави контроли и лица със ЗДт2.
2. Да се изследва честотата на DCM при пациенти със ЗДт2, без известно до момента сърдечно-съдово заболяване и връзката ѝ с някои демографски, антропометрични и показатели на гликемичния контрол.
3. Да се изследва и сравни честотата ДББ при пациенти със ЗДт2, с и без DCM и да се сравни честотата на диастолната дисфункция (DD) в различните степени на ДББ.
4. Да се изследват и сравнят нивата на различни сърдечно-съдови рискови маркери (NTproBNP, тропонин, GDF-15, eGFR, hsCRP) както и някои метаболитни показатели

(HbA1c, apoB, липиден профил) при пациенти със ЗДт2, без и с ДББ, при установена и отсъстваща DD.

5. Да се изследва връзката на същите сърдечно-съдовите рискови маркери и метаболитни показатели от задача 4, с някои демографски, антропометрични и показатели на гликемичния контрол.

6. Да се изследва честотата на повишен GDF-15 при пациенти със ЗДт2, с и без DD, със и без диабетна нефропатия (DN) и да се съпостави с резултатите на останалите сърдечни и метаболитни показатели.

7. Да се изработи и предложи диагностичен алгоритъм с участието на GDF-15 за изследване и ранна диагноза на диабетна кардиомиопатия, при пациенти със ЗДт2 съобразно степента на ДББ.

#### Материали и методи

Изследвана е голяма група пациенти (131 пациенти, подразделени в 4 подгрупи) и 21 здрави лица, с ясно упоменати включващи и изключващи критерии. Проучването е проведено в съответствие с Правилата за добра клинична практика и Хелзинкската декларация, след получено писмено информирано съгласие на участниците. При всички пациенти е снета щателна анамнеза и физикален статус и са проведени както клинично-лабораторни, така и инструментални изследвания и изследвания на нови маркери, като GDF-15, NTproBNP, hsCRP, apoB, както и стандартни биохимични и други лабораторни показатели. Проведени са и инструментални изследвания, вкл. ЕКГ и ехокардиография. Използвани са съвременни и общоприети статистически методи.

Резултатите са представени ясно и точно. Разработката е отлично онагледана с 31 фигури и 29 таблици, които допринасят са по-лесното разбиране на текста дори за незапознат с материята читател.

Обсъждането е написано на лесно четим и правилен български език. Представява сравняване на получените от дисертанта резултати с данните в литературата досега и обяснява отбелязаните взаимовръзки и зависимости, като става основание за дефиниране на общо 11 извода от д-р Горчева:

1. Пациентите с диабет тип 2 имат ясно изразен метаболитен, възпалителен и сърдечно-бъбречен профил на увреждане спрямо здрави контроли. С напредване на диабета се наблюдава кардио-ренално „стареене“ (NT-proBNP, GDF-15, eGFR).

2. Диастолната дисфункция е честа първа изява на диабетна кардиомиопатия — до 60% при пациенти със ЗДт2 без други сърдечносъдови заболявания (освен хипертония), особено при албуминурия >30 мг/24ч.

3. Налице е връзка между диастолната дисфункция и степента на албуминурията, най силно изразена при АУ >300мг/24ч, макар и не статистически значима. Диастолна дисфункция може да се установи и при отсъствие на нефропатия (55% срещу 45%).

4. Появата на диастолната дисфункция зависи от възрастта и давността на диабета, но може да се установи дори при диабет < 1 г. Полът, теглото, HbA1c и антидиабетната терапия не оказват съществено влияние.

5. Комбинацията от албуминурия >30мг/24ч и повишен hsTropoin I може да е ранен предиктор за субклинично миокардно увреждане.

6. Повишените GDF-15 и IL-6 при диастолна дисфункция сигнализират за прогресия на системното увреждане.

7. Маркерът GDF-15 при пациенти със ЗДтип 2 може да се свързва с:

- Миокардно увреждане и диабетна кардиомиопатия

- По-висока албуминурия или Намалена бъбречна функция (eGFR)
  - Повишени възпалителни маркери (IL-6)
  - Със сърдечна недостатъчност (NT-proBNP)
8. GDF-15 е индикатор за системен стрес и увреждане, не за метаболитен контрол.
  9. Нефропатията оказва по-силен ефект върху GDF-15 от миокардното увреждане.
  10. Стойностите на GDF-15 са най-високи при съчетание на диастолна дисфункция и диабетна нефропатия - прогностичен маркер за кардио-ренален метаболитен синдром.
  11. Може да се използва за стратификация на риска при пациенти с диабет, хипертония или ХБЗ без известна съдова патология.

Освен това, на базата на получените резултати и след обсъждане на литературните данни, д-р Горчева дава пет препоръки за Клиничната практика и дефинира диагностично-прогностичен алгоритъм за използването на GDF-15 при пациенти със захарен диабет за оценка на кардио-реналното увреждане. GDF-15 е дефиниран като интегративен биомаркер за ранна стратификация на кардио-реналния риск и диагностика на субклинична диабетна кардиомиопатия и може да бъде включен в диагностично-прогностичен алгоритъм за диабетна кардиомиопатия при пациенти със ЗДт2.

Препоръките към Клинициста са:

1. Ранен ехокардиографски скрининг при пациенти с диабет тип 2 особено при пациенти с албуминурия над 30mg/24ч и с по-голяма давност на диабета.
2. Използване на GDF-15 като биомаркер за стратификация на сърдечно - бъбречния риск като част от рутинната оценка при пациенти със ЗДт2.
3. Комбинирана оценка на кардио-ренални биомаркери за ранно откриване на субклинично миокардно увреждане чрез интегрирано използване на албуминурия, hsTropoin I, NT-proBNP и GDF-15 за по-ранна терапевтична интервенция.
4. Интегриран мултидисциплинарен подход при проследяване на пациенти с диабет без сърдечна патология с повишени стойности на GDF-15, албуминурия и NT proBNP съвместно от ендокринолог, кардиолог и нефролог, за осигуряване на навременно откриване на комбинирани сърдечно-бъбречни увреждания и оптимизиране на терапевтичната стратегия.
5. Диагностично - прогностичен алгоритъм за приложение на GDF-15 при пациенти със захарен диабет тип 2, за оценка на кардио-ренално увреждане.

Д-р Горчева отбелязва общо 7 приноса на разработката – както с научен, така и научно-приложен/практически характер:

1. За първи път в България е проведено задълбочено клинично изследване върху ролята на биомаркера GDF-15, в диагностиката и прогностичната оценка на диабетната кардиомиопатия при пациенти със ЗДт2, в зависимост от степента на албуминурия.
2. Доказана е асоциация между повишените нива на GDF-15 и наличието на диастолна дисфункция, както и с тежестта на албуминурията, което потвърждава ролята му като биомаркер за ранно комбинирано сърдечно-бъбречно увреждане при лица с диабет.
3. Показано е, че GDF-15 има по-силна зависимост от нефропатията, отколкото от изолираното миокардно увреждане. Откритието подкрепя концепцията за кардиоренален континуум и ролята на GDF-15 като интегративен показател на системен стрес и увреждане.
4. Разкрито е, че комбинацията от албуминурия >30 мг/24 ч и повишен GDF-15 може да бъде ранен предиктор за сърдечно-бъбречна дисфункция, още преди клиничната изява

на диастолна дисфункция. Откритие има пряко клинично значение за ранното идентифициране на високорискови пациенти.

5. Потвърдена е корелацията между GDF-15 и маркерите на възпаление (IL-6), сърдечна недостатъчност (NT-proBNP) и бъбречна функция (eGFR), което утвърждава GDF-15 като мултисистемен биомаркер, отразяващ степента на системното увреждане при диабет.

6. Предложен е нов подход за стратификация на риска, чрез включване на GDF-15 в диагностичен алгоритъм на диабетната кардиомиопатия, който надгражда класическите биомаркери (NT-proBNP, hsTroponin I, IL-6) и позволява по-прецизна оценка на субклиничното увреждане, приложим в клиничната практика.

7. Дисертационният труд има принос и за националната научна общност, тъй като представлява първото систематизирано изследване на GDF-15, извършено от специалист ендокринолог в България, с принос към въвеждането на съвременни биомаркери в оценката на диабетните усложнения.

Упоменати са общо 6 публикации и научни участия във връзка с настоящия дисертационен труд.

Особено добро впечатление правят изказаните от д-р Горчева благодарности към колеги и близките ѝ.

Авторефератът е разработен в съответствие с всички изисквания и ясно и точно отразява в резюме основните части на дисертационния труд.

Така, считам, че представената разработка е изключително интересна. Нямам никакви забележки по същество. Нямам данни за плагиатство от страна на дисертанта.

#### Лични впечатления

Познавам д-р Горчева от повече от 20 г., още от началото на нейната кариера като лекар, и имам отлични лични впечатления – дисертанта е завършен специалист интернист и ендокринолог с огромен опит както в интерната, така и в ендокринологията, преподавател с подчертан уклон към научната дейност, в полза на което говори и нейната публикационна активност.

Нямам общи публикации с д-р Горчева.

Няма конфликт на интереси във връзка с настоящото становище.

В заключение, въз основа всичко посочено дотук – подчертаната иновативност на разработката, добре формулираната цел и задачи, голямата група пациенти, използваните съвременни методи на изследване и статистическа обработка на данните, ясните резултати, водещи до ясни изводи, препоръки към клинициста и заключение, заявявам своето ПОЛОЖИТЕЛНО становище относно представения дисертационен труд и препоръчвам, гласувам убедено „ЗА“ присъждане на ОНС „ДОКТОР“ на д-р Горчева и бих си позволила да препоръчам на останалите Членове на почитаемото Научно жури да гласуват положително.

Май, 2026 г.  
София

С уважение:

Доц. Д-р Милена Красиминова Николова-Влахова, дм