

До Научния съвет
на „АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“ ЕАД

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Румяна Бойкова Димова-Драганова, дм
Катедра по Ендокринология, МФ, МУ - София,
УСБАЛЕ „Акад.Ив.Пенчев“ ЕАД, Втора клиника по диабетология

относно дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина, докторска програма Вътрешни болести

на д-р Десислава Иванова Горчева,
докторант към „АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“ ЕАД
Клиника по 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“*,
с научен ръководител: доц. д-р Лъчезар Боянов Лозанова, дм

Със заповед № 15-03-96Н2/16.04.2026 г. на Изпълнителния директор на „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ съм назначена за външен член на научното жури и с решение на неговото първо заседание съм определена да изготвя становище на горепосочения дисертационен труд.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси и отговарям на изискването за вписване с наукометрични показатели в НАЦИД.

Становището е изготвено на базата на представен пълен комплект документи, съгласно изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за приложението му и на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД.

1. Актуалност на проблема

Темата на дисертационния труд е посветена на едно от най-тежките, инвалидизиращи и животозастрашаващи усложнения на захарния диабет – диабетната кардиомиопатия, което въпреки високата си честота и към настоящия момент остава до голяма степен недиагностицирано в ранните стадии на развитие, като поставянето на диагнозата на по-късен етап е свързано със сериозен терапевтичен проблем, поради което търсенето на нови възможности за предикция, превенция и ранна диагностика стои във фокуса на научния интерес като актуален проблем за клиничната практика.

2. Структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд обхваща 158 стандартни машинописни страници и е структуриран както следва: Въведение – 3 стр., Литературен обзор - 46 стр., Цели и задачи - 2 стр., Материал и методи - 17 стр., Резултати - 27 стр., Обсъждане - 30 стр., Изводи и препоръки за клиничната практика – 4 стр., Справка за приносите - 4 стр., Библиография - 23 стр. с 203 литературни източника, от които 5 на кирилица и 198 на латиница, от тях 14 (7%) от последните 5 години и 41 (20%) от последните 10 години.

2.1 Литературният обзор е добре структуриран в отделни точки и подточки.

Комплексно е разгледана диабетната нефропатия в контекста на епидемиология, рискови фактори, патогенетични механизми, диагностициране и стадиране, както и ролята ѝ, и по-специално албуминурията като сърдечно-съдов рисков фактор. Комплексно е разгледана и диабетната кардиомиопатия като проблем с голяма медико-социална значимост, като изчерпателно са разгледани дефиниции, епидемиология, рискови фактори и методи за диагностициране. Детайлно е дефинирана и описана диастолната дисфункция като най-ранен маркер за диабетна кардиомиопатия, като са разгледани задълбочено и в детайли основните параметри на ехокардиографското изследване за установяване на диастолна дисфункция. Самостоятелно са разгледани разнообразни утвърдени биомаркери като тропонин, натриуретичен пептид, интерлевкин 6 и аполипопротеин В. В отделна точка в изложението е разгледан факторът на диференциация на растежа - 15 (GDF-15), ролята му за различни патологични и физиологични състояния като захарен диабет, затлъстяване и възпаление. Акцент е поставен върху връзката му с диабетната нефропатия, диабетната ретинопатия и диабетната невропатия. В отделна подточка е разгледана ролята на GDF-15 в атеросклеротичния процес, потенциалната му роля като маркер при сърдечна недостатъчност и кардиомиопатия. Представени са и наличните данни за връзката между GDF-15 и затлъстяването, смъртността, както и ролята му в туморогенезата.

Литературният обзор е написан задълбочено, като личи добро познаване на проблема в дълбочина. Отделните части са подредени логически, с ясен изказ, и показва широка теоретична подготовка на дисертанта. Цитирани са водещите експерти в областта на диабетната нефропатия и диабетната кардиомиопатия, актуални препоръки на международните дружества като наред с това са представени научни трудове по темата на български колективи.

2.2 Цел и задачи – целта е дефинирана ясно и са формулирани 7 задачи, които следват логично и отговарят на изпълнението на поставената цел.

2.3 Материал и методи - представени са изчерпателно. Представен е дизайнът на проучването и са добре онагледени отделните групи. Широко застъпени са апаратните методи на изследване на сърцето, което е фундамента за оценка на диастолната функция в дисертацията. Използвани са подходящи статистически методи в медицината, което гарантира достоверността на получените резултати и следващите ги изводи.

2.4 Резултатите са представени подробно, добре структурирано и са визуализирани в таблици и фигури.

Повечето резултати са с потвърдителен характер. Очаквано при сравнението между участниците със захарен диабет тип 2 и здравите контроли се установява сигнификантна разлика по отношение на изследваните показатели за кардио-метаболически риск. Въпреки значимата разлика по възраст между групите, което съществено повлиява резултатите, това е взето под внимание и анализирано от дисертантката.

Интерес представляват получените резултати по отношение на честотата на диастолна дисфункция, която в настоящата работа дори надхвърля тази по литературни данни. Резултатите за диастолна дисфункция са представени в подгрупи по възраст, пол, индекс на телесна маса, гликемичен контрол, давност на захарния диабет, провеждана антидиабетна терапия, като се очертава тенденция за задълбочаване на диастолната дисфункция с покачване на индекса на телесна маса, влошаване на гликемичния контрол, както и при по-голяма давност на захарния диабет.

Резултатите по отношение на диабетната нефропатия не потвърждават връзка между нивото на албуминурия и наличието на диастолна дисфункция. Нивото на албуминурия

корелира с GDF-15 и IL-6 при наличие на диастолна дисфункция, като израз на повишен сърдечно-съдов риск свързан с нискостепенно възпаление.

Корелационният анализ потвърждава известните промени, които настъпват в изследваните биохимичните маркери с възрастта, според индекса на телесна маса и пола.

Резултатите по отношение на GDF-15 са с приносен характер, тъй като в литературата данните от изследването им в популации със захарен диабет тип 2 и диастолна дисфункция са ограничени. Установен е висок процент на участниците със захарен диабет тип 2, при които нивото на GDF-15 е повишено, като тенденцията е за покачване с увеличаване на давността на заболяването. Не се потвърждава предиктивна стойност на GDF-15 за наличие на диастолна дисфункция, като тези резултати се потвърждават при анализа на подгрупите според албуминурията. Установена е връзка между нивата на GDF-15 и NT-proBNP, IL-6 и eGFR.

2.5 Обсъждане и изводи. Обсъжданото до известна степен повтаря резултатите и дори представя допълнителна визуализация с таблици и фигури, които следва да са част от раздел резултати. Анализът и интерпретацията на получените резултати е умел и задълбочен, като резултатите са позиционирани ясно в контекста на известното до момента.

Изводите са формулирани ясно и умерено и изхождат строго от получените резултати. Едно от основните предимства на изследването е практическата му насоченост като са формулирани препоръки за клиничната практика и е предложен алгоритъм за ранна стратификация на кардио-ренален риск и диагностика на субклинична диабетна кардиомиопатия при пациенти със захарен диабет тип 2.

2.6 Приноси. Настоящото изследване е очертано като пионерно в България по отношение ролята на GDF-15 при диабетна кардиомиопатия и диабетна нефропатия и е предложен нов практически алгоритъм за стратификация на риска при пациенти със захарен диабет тип 2.

3. Публикации по дисертационния труд

Във връзка с дисертационния труд дисертантката е реализирала 2 публикации в български научни списания, 1 от които в реферирано българско списание. Д-р Горчева е първи автор в публикациите, което е доказателство за водещата ѝ роля в проведените изследвания. Фрагменти от дисертационния труд са представени на 4 научни прояви - 2 национални и 2 международни, като д-р Горчева е водещ автор на три от тях.

4. Лично участие на докторанта

От предоставената документация е ясно видно личното участие на дисертанта в проведеното изследване.

5. Автореферат. Авторефератът към дисертационния труд отразява основните резултати и отговаря на всички изисквания в ППЗРАСРБ за изготвянето му.

6. Коментари и препоръки

Като препоръки към настоящото и бъдещи научни изследвания бих предложила:

- Унифициране на терминологията и използваните съкращения – „тип 2 ЗД, диабет, ЗД т2, диабет тип 2“; „Диабетна бъбречна болест = диабетна нефропатия“, „ХБЗ и ХБН“. Терминът МАУ следва да се замени в материал на проучването с леко, умерено и силно повишена албуминурия, като впоследствие подгрупите според албуминурията са коректно класифицирани в раздел „методи“ стр 68. БМИ – следва да се замени с индекс на телесна маса /ИТМ/
- Добавяне в целта на различните подгрупи, които са обект на изследване и анализ /напр. захарен диабет тип 2 с и без диабетна нефропатия/, като по този начин

поставените задачи да отговарят напълно на така дефинираната цел на научното изследване

- Извадката на настоящото изследване е стандартна, но за определянето на честота на кардиомиопатия в разглежданата популация не е представителна
- Дефиниране на групите според бъбречната функция на база изчислена гломерулна филтрация (eGFR) и изследване на отношение албумин:креатинин в първа сутрешна урина като стандарт за оценка на албуминурия според KDIGO
- Метод за изследване на гликиран хемоглобин – използван е ELISA метод, като златен стандарт е NGSP сертифициран метод
- При статистически методи е допусната неточност – Хи- квадрат тест се използва за сравнителна оценка на 2 групи, но не оценява връзките между 2 групи при категорийните променливи
- Стойности на $p / 0.05-0.10 /$ не следва да се приемат за гранични, тъй като те показват тенденция, но не и статистически значима разлика
- Предвид статистически значимата разлика между групите по възраст, което би дало отражение върху цялостния кардио-метаболически риск, както и литературните данни, че GDF-15 е маркер, който се влияе силно от възрастта като покачането става точно след 50 год и най-вече след 65 год, възрастовата група, в която попадат повечето /над 80%/ от лицата в групата със захарен диабет тип 2, следва да се направи поданализ на данните в групи уеднаквени по възраст
- Неточно е твърдението за здрави лица с HbA1c <7% - следва да се коригира
- Не са дефинирани понятията наднормен HbA1c (41%) и силно повишен HbA1c (17%)
- Описанието на табл. 10 от раздел Резултати не отговаря на съдържанието на таблицата – на таблицата са представени само данните за групата със захарен диабет тип 2, а не в работните групи
- Уместно е реструктуриране на резултатите в раздел 2 кардиомиопатия като следва да се организират с подточки, отразяващи субанализите в отделните подгрупи, които трябва да се опишат с техните основни характеристики по възраст, ИТМ, HbA1c, давност на захарен диабет и т.н.
- Анализираните подгрупи според ИТМ по отношение на честотата на кардиомиопатия са твърде малки, което крие риск от сериозни статистически отклонения
- Трудно може да се интерпретира връзката на дългосрочния гликемичен контрол с честотата на кардиомиопатия – противоречиви резултатите, вероятно повлияни от малката бройка участници
- На фигурите следва да са представени стойностите на p за статистическа значимост
- Анализът на резултатите за тенденция за по-висока честота на кардиомиопатия при по-голяма давност на захарния диабет следва да се преработи предвид дискордантността на резултатите в групите под 1 годишна давност и 1-8 годишна давност, като не става ясно Хи- квадрат тестът дали отразява разликата между 2 отделни групи или е индикатор за тенденция
- Връзка между кардиомиопатия и антидиабетната терапия е спекулативно да се търси при така заложен дизайн на проучването, тъй като това е вторична крайна цел, която не фигурира в целта и задачите на изследването, като липсват и данни за продължителността на терапевтичния режим, използваните дози, коригирана ли е терапията в краткосрочен план преди провеждане на настоящото изследване

- Описанието на Таблица 3 и Фигура 13 не отговаря на съдържанието и е уместно да се коригира
- Групата с трима участника /Таблица 12/ не следва да влиза в съображение при анализ на данните
- Предвид липсата на статистически значима асоциация между наличието на диастолна дисфункция и нивото на GDF-15 /текст след фигура 15/, прилагането на ROC curve анализ е неуместно
- Фигура 16 отразява ROC curve анализа
- Уместно е избягване на дублирано представяне на данни едновременно таблично и с фигура
- Фигура 17 и таблица 17 са с противоречиви данни, което следва да се ре-анализира и интерпретира
- Таблиците от 19 и фигурите от 21 следва да са част от резултатите, тъй като обсъждането предполага позициониране на получените резултати от настоящото проучване спрямо известното и все още недоказаното в литературните данни към момента
- Уместно е повторно интерпретиране на резултатите представени на Фигура 22, тъй като описаната тенденция отразява разликите в броя на участниците, а не съотношението/разпределението на диастолната дисфункция според албуминурията, като се вижда че независимо от албуминурията броят на участниците с повишен GDF-15 е по-висок във всяка група

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение считам, че представеният дисертационен труд е актуален, фокусиран върху изключително важен интердисциплинарен проблем, добре структуриран, с детайлно и достоверно анализирани, интерпретирани и обобщени резултати. Направените коментари не намаляват достойнствата на дисертационния труд.

Кандидатката притежава необходимите задълбочени теоретични познания в съответната област, като с представената работа демонстрира способност за провеждане на самостоятелно научно изследване.

Особено достойнство на работата е клиничната ѝ ориентация и ясната практическа стойност и приложимост на направените изводи.

Дисертационният труд отговаря напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в „АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“ ЕАД.

На базата на всичко изложено декларирам своето положително становище и препоръка към останалите членове на научното жури за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ на д-р Десислава Иванова Горчева.

20.05.2026
София

С уважение
доц. д-р Румяна Димова-Драганова, дм