

До Председателя на научно жури,  
определено със заповед №Р-109-585/17.12.2021г.  
на Ректора на Медицински университет – Варна  
и на основание Протокол № 1/20.12.2021г

## **РЕЦЕНЗИЯ**

от доц. Мира Валентинова Сидерова, д.м.  
научна специалност – Ендокринология

доцент към УС „Ендокринология“, Втора катедра по вътрешни болести, МУ-Варна

### **на дисертационен труд**

на д-р Радина Стоянова Димитрова, докторант в редовна форма на обучение, на тема „Сравнителна характеристика на метаболитни маркери при оценка на костното здраве в постменопаузална възраст“ за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ в професионално направление 7.1. Медицина, по докторска програма „Ендокринология“

с научен ръководител: проф. д-р Кирил Христов Христозов, д.м.

#### **1. Общо представяне на процедурата**

Представеният комплект материали съответства на изискванията на процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ съгласно Правилника на МУ – Варна и включва всички необходими документи.

#### **2. Кратки биографични данни за докторанта**

Д-р Радина Димитрова е родена през 1985г. в гр. Шумен. Завършва с отличие Природо-математическа гимназия през 2004г. и медицина в МУ-Варна през 2010г. До 2013г. д-р Димитрова работи в Спешно отделение за възрастни на УМБАЛ „Св. Марина“-Варна, а от 2014г. е част от екипа на Клиниката по ендокринология и болести на обмяната. През 2016г. е назначена за асистент в МУ-Варна към Катедра „Вътрешни болести“, УС по „Ендокринология“. През 2018г. д-р Димитрова придобива специалност по ендокринология и болести на обмяната, а от 2018г. е докторант към Втора катедра по вътрешни болести, УС „Ендокринология“, МУ-Варна. Д-р Димитрова е сертифицирана в

методите на шийна ехография, тънкоиглена биопсия на щитовидна жлеза, парашитовидни лезии и шийни лимфни възли.

### **3. Актуалност на темата**

Остеопорозата и метаболитният синдром са социално значими здравни проблеми в световен мащаб. Остеопорозата е най-често срещаното метаболитно костно заболяване, обичайно протичащо безсимптомно преди настъпването на фрактури. Последните представляват значителна тежест както за пациента, така и за обществото, тъй като са свързани с висока заболеваемост, смъртност и значителни разходи за здравеопазване. Метаболитният синдром от своя страна представлява съвкупност от рискови фактори, предразполагащи към развитието на тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания. Това което на пръв поглед обединява двете патологии – остеопороза и метаболитен синдром е високата им честота, която нараства с напредване на възрастта. Малко известна е връзката между двете състояния, която е обект на научното търсене на дисертационната работа на д-р Радина Димитрова. Актуалността на проблема се подчертава и от очакваното нарастване на продължителността на живот и дела на възрастните лица, представящи се с остеопороза и метаболитен синдром. Нееднопосочните резултати в досегашните проучвания върху връзката между остеопорозата и метаболитните нарушения, както и ограничените данни в България, обуславят актуалността на избраната тема.

### **4. Оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд е написан на 174 страници, онагледен е с 22 таблици и 84 фигури и е добре оформен в следните основни раздели: Заглавна страница (1 страница); Съдържание (2 страници); Използвани съкращения (2 страници); Увод (2 страници); Литературен обзор (40 страници); Цел, задачи и хипотези (1 страница); Материал и методи (4 страници); Резултати и обсъждане (90 страници); Изводи, приноси и заключение (6 страници); Използвана литература (25 страници). Библиографската справка съдържа 411 заглавия, от които 3 на кирилица и 408 на латиница.

### **5. Структура на дисертационния труд**

**Литературният обзор** е много добре структуриран и включва актуална информация за епидемиологията, етиологията и патогенезата на остеопорозата и метаболитния синдром. Подробно са разгледани натрупаните до момента данни за връзката между метаболитния синдром и костното здраве. Докторантката представя задълбочен анализ на връзките: кост и висцерална мастна тъкан, кост и инсулинова резистентност, както и кост и липиди, кост и артериална хипертония, включително и влиянието на различните класове антихипертензивни медикаменти върху костното здраве. Докторантката познава отлично

състоянието на проблема и е представила творческа оценка на анализирания литературен материал.

**Целта на дисертационния труд** е ясно формулирана, а именно да се установи връзката между костното здраве при постменопаузални жени и техния метаболитен профил чрез съпоставка на някои метаболитни параметри и инфламаторни маркери и да се оцени взаимовръзката на метаболитния синдром с костния интегритет. За изпълнението на целта са поставени 6 конкретни **задачи**, правилно подбрани и точно формулирани:

1. Оценка на костното здраве при постменопаузални жени чрез провеждане на остеодензитометрия на ниво лумбални прешлени и бедро, изследване на маркери на костния метаболизъм и изчисляване на фрактурен риск.
2. Оценка и анализ на връзката на възрастта и давността на менопаузата с костното здраве.
3. Оценка и анализ на връзката на някои антропометрични, хормонални, метаболитни и инфламаторни параметри с костното здраве в постменопаузална възраст.
4. Оценка и анализ на връзката на артериалното налягане и приема на антихипертензивни медикаменти с костното здраве в постменопаузална възраст.
5. Оценка и анализ на комплексната връзка на метаболитния синдром с костното здраве в постменопаузална възраст.
6. Определяне на рисков профил за компроментирано костно здраве в постменопаузална възраст.

За особено интересни намирам задача 4, 5 и 6.

#### **Участници и методи:**

За целите на настоящата дисертация д-р Димитрова подбира 84 постменопаузални жени на възраст > 45 години от Североизточна България за периода 2019-2020 г. Включващите и изключващи критерии са адекватни на целта и дизайна на проучването. Клиничните, лабораторни и рентгенологични методи на изследване са оптимално подбрани. Използван е адекватен статистически анализ - дисперсионен анализ (ANOVA); вариационен и корелационен анализ, както и регресионен анализ – унивариантен и многофакторен линеен стъпков анализ за обработка на голямото количество данни.

#### **Резултати и обсъждане:**

Резултатите от проучването са представени коректно в **9 раздела**, добре онагледени в табличен и графичен вариант, придружени с адекватен и обективен коментар.

**Първият раздел** представя резултатите от оценката на костното здраве при участничките чрез провеждане на остеодензитометрия, изследване на маркери на костния метаболизъм и изчисляване на фрактурен риск. 46,6% от изследваните жени са с остеоопения, 35,7% са с остеопороза и съответно 17,9% са с нормална костно-минерална плътност (КМП), приети за здрави контроли. Подробно са представени данните, вкл. и таблично от клинично-лабораторните изследвания и е извършен сравнителен анализ на показателите между трите групи. Установените по-високи нива на костните маркери при по-ниска КМП потвърждават хипотезата, че постменопаузалната остеопороза се свързва с по-високо ниво на костна обмяна. За разграничаване на клиничната група и по-конкретно пациентите с остеопороза от здравите контроли, докторантката определя прагови стойности (cut-off) на **остеокалцин** (5.18 ng/ml (AUC = 0.621 (0.492–0.749),  $p = 0.006$ ), **Beta Crosslaps** (0.44 ng/ml (AUC = 0.510 (0.343–0.678),  $p = 0.008$ ) и съотношението **DPD/Cr** (5.67 nmol/mmol (AUC = 0.510 (0.355–0.666),  $p = 0.007$ ), както и изчислява диагностичната акуратност на тези маркери самостоятелно и в комбинация. Установена е също и положителна връзка между серумния йонизиран калций и КМП. Допълнителен анализ на приемащите тиазиден диуретик жени показва силна положителна зависимост между задръжката на калций в организма с КМП ( $r = 0.381$ ;  $p = 0.05$ ) в изследваните скелетни области и е допуснато, че задръжката на калций в бъбрека оказва благоприятно влияние върху костната маса при пациенти, приемащи тиазид. Анализът на нивата **витамин D** показва, че 78,6% от изследваните жени имат ниво на 25(OH)D под желаните стойности. Положителна корелация между нивото на 25(OH)D и КМП е намерена само при здрави контроли, подкрепящо ролята на витамина в поддържането на нормална костна маса, както и значението на компенсирането на ниските му нива за превенцията на остеопорозата.

**Вторият раздел** разглежда връзката на възрастта и давността на менопаузата с костното здраве. Очаквано, жените с доказана остеопороза в наблюдаваната извадка са в по-напреднала възраст и с по-голяма давност на менопаузата както спрямо здравите контроли, така и спрямо жените с остеоопения. Интерес предизвиква заключението, че 70% от измененията на костната плътност се дължат на голямата давност на менопаузата и на напредналата възраст на жените. Праговата стойност на възрастта, над която рискът от остеопороза нараства, е 62.5 г. с чувствителност 56.7% и специфичност 70.4%. Като прагова стойност на давност на МП, над която рискът от остеопороза нараства, е определена 12.5 г. с чувствителност 63.3% и специфичност 72.2%.

**Третият раздел** е посветен на анализа на антропометричните параметри и връзката им с костното здраве. След първоначално установените положителни корелации на обиколка на талията (ОТ) и индекса на телесна маса (ИТМ) с КМП, както и негативни зависимости от регресионния анализ на двата антропометрични показателя с фрактурните рискове е допуснато, че абдоминалното затлъстяване, както и по-високото телесно тегло, но не и екстремното затлъстяване, би могло да се асоциира положително с костното здраве в постменопаузална възраст.

**Четвъртият раздел** представя резултатите от оценка на връзката на въглехидратната обмяна и костното здраве. С кръвна глюкоза на гладно (КГ)  $\geq 5.6$  mmol/l са 51% от общата извадка като най-висок е делът в групата на остеоопенията (56%), а с КГ на 120 мин  $\geq 7.8$  mmol/l са 13% от лицата, разпределени сред случаите с остеоопения и остеопороза. С

HOMA index > 2 са 46% от наблюдаваната извадка, като най-висок е делът при здравите контроли (60%). Графично са представени корелационните зависимости между КМП и нивото на инсулина и промените в тези зависимости при инсулинова резистентност (HOMA индекс >2). Изказано е предположението, че остеоанаболният ефект на инсулина зависи от съхранената инсулинова чувствителност. Установява се също, че лицата с КГ < 5,6 mmol/l имат по-високи нива на маркера на костно формиране (OC). Представени са и зависимости на фрактурния риск с нивото на КГ, както и нивото на витамин Д и КГ и инсулина на гладно и на 120 мин от ОГТТ. Нивото на 25 (ОН) D е негативно свързано с нивото на инсулина на 120 мин и тази връзка се запазва след включване на антропометричните параметри.

**Петият раздел** анализира връзката между липидната обмяна и костното здраве.

Макар и разликите в нивата на липидните показатели между анализиранияте според КМП групи да не достигат статистическа значимост, се установява, че при жените с остеопороза делът на лицата с нива на общия холестерол над горната референтна граница на нормата е по-голям (77%) спрямо здравите контроли (47%) и случаите с остеопения (64%). При жените с остеопороза се намират сигнификантно по-ниски нива на Beta Crosslaps и на DPD/Cr при нива на общия холестерол > 5.18 mmol/l. По-високите нива на триглицеридите в настоящото изследване се свързват с по-висока КМП на лумбални прешлени, най-вече при жените с остеопения. Данните по отношение на LDL-холестерола и костния интегритет не предполагат сигнификантна връзка между този липиден показател и постменопаузалната остеопороза.

**В шестия раздел** са разгледани резултатите от изследването на инфламаторните маркери (TNF $\alpha$ , CRP) и костното здраве. Средните стойности на TNF $\alpha$  нарастват с понижаването на КМП. Най-висок дял на жените с TNF $\alpha$  > 8pg/ml има в групата на лицата с остеопороза (33%). Установена е отрицателна зависимост между нивата на TNF $\alpha$  и КМП на лумбални прешлени, но тя загубва своята значимост при съобразяване на телесното тегло, което е положително свързано с КМП.

**Седмият раздел** представя интересни данни за артериалното налягане и ролята на антихипертензивната терапия за костния интегритет. При 69% от участниците се установява артериална хипертония, от които в 8% тя е новооткрита. Най-ниска КМП на ниво лумбални прешлени и бедро се отчита при жените с III стадий на артериална хипертония, което е интерпретирано от докторанта като резултат от възможно негативно влияние върху костта при настъпили таргетни органични увреждания от хипертонията, както и на по-напредналата възраст в тази група. Интерес предизвиква най-високата КМП в групата на жените със II стадий АХ, на база на което д-р Димитрова предполага протективно действие на някои антихипертензивни медикаменти, тъй като нормотензивните жени и тези с новооткрита хипертония (стадий I) не приемат такива.

Проведен е подробен анализ на приема на ACEi/ ARB, тиазиди, бета-блокери, калциеви антагонисти и съответно КМП по области и маркерите на костен метаболизъм в подгрупите според прием на антихипертензивна. Не е намерена сигнификантна разлика между нивата на костните маркери според наличието на артериална хипертония и стадия ѝ. Такава обаче се отчита след съобразяване на приема на антихипертензивна при жените с остеопороза. Установяват се по-добри параметри на КМП на ниво бедрена шийка и проксимален фемур при прием на ACEi или ARB в групата на здравите контроли. В групата

на пациентите с остеопения приемът на тези медикаменти се свързва с по-висока КМП както в областта на бедрото, така и на ниво лумбални прешлени. В групата на пациентите с остеопороза обаче не се установява положителен ефект. Аналогични резултати се наблюдават и според приема на тиазиден диуретик. От друга страна, приемът на бета-блокери се свързва положително само с КМП в лумбалната област при здрави контроли. Приемът на калциев антагонист се свързва положително с КМП както на ниво лумбални прешлени, така и на ниво бедрена шийка и проксимален фемур при здравите контроли и при пациентите с остеопения. При пациентите с остеопороза се наблюдават по-добри параметри на КМП само в областта на бедрената шийка и проксималния фемур. В обсъждането е застъпена хипотезата за потенциалния плейотропен ефект на антихипертензивните медикаменти върху костта, споделяна и от други автори. Установените по-добри показатели на КМП в различните скелетни региони в групата на здравите контроли и сред жени с остеопения, които приемат ACEi/ARB, тиазиден диуретик, бета-блокери и/или калциев антагонист, повдигат въпроса за значението на посочените антихипертензивни медикаменти в превенцията и профилактиката на остеопорозата при съпътстваща хипертония. От друга страна, липсата на подобни наблюдения в групата на жените с остеопороза, които приемат ACEi/ARB и/или тиазиден диуретик, предполага загуба на протективен ефект при настъпила остеопороза или негативно влияние на допълнителни фактори като напреднала възраст, по-голяма давност на МП или съпътстващи коморбидности.

**Осмият раздел** е посветен на връзката между костното здраве и метаболитния синдром (MetS), който е установен при 48,8% от изследваните жени. Резултатите от сравнителния анализ на T-score и КМП според наличието и липсата на MetS показва тенденция към по-високи индекси за костна плътност при жените с MetS. Проведеният от д-р Димитрова многофакторен анализ показва, че отчетената положителна връзка между обиколката на талия (OT) и костната маса се определя от по-високото телесно тегло и вероятно по-голямото механично натоварване на скелета. Подобно, телесното тегло и ИТМ, но не и талията, корелират негативно с фрактурния риск. Кръвната глюкоза на гладно и тази на 120 минута от ОГТТ се асоциират негативно с костния интегритет. По отношение на нивата на маркерите на костната обмяна не се установяват сигнификантни разлики между лицата със и без MetS в общата извадка. При жените с остеопороза и MetS са намерени сигнификантно по-ниски стойности на остеокалцин ( $p < 0.01$ ) и Beta Crosslaps ( $p < 0.05$ ) спрямо лицата в същата група, но без MetS.

**Последният раздел** разглежда рисковия профил за влошено костно здраве в постменопаузална възраст. Водещи рискови фактори за остеопороза се явяват голямата давност на менопаузата и напредналата възраст. Като допълнителен рисков фактор се откроява по-ниското телесно тегло с прагова стойност 66.5 кг, под която КМП намалява, а фрактурният риск расте. По-ниски базални инсулинови нива и по-високи стимулирани на 120 мин от ОГТТ също се свързват с повишен фрактурен риск. Съобразно установените допълнителни рискови фактори докторантката предлага комплексен диагностично-терапевтичен алгоритъм за жените в постменопаузална възраст.

Изведените десет **изводи** са в съответствие с получените резултати и следват поставените в дисертационния труд задачи.

**Приносите** на дисертационния труд са разделени в три категории: с научно-теоретичен (2), научно-практичен (4) и с потвърдителен характер (3). С най-голямо значение са следните приноси:

- За първи път в България се изследва връзката на метаболитния синдром и отделните му компоненти с КМП, маркерите за костна обмяна и риска от фрактури при жени в постменопаузална възраст.
- За първи път в България се оценява не само връзката на артериалното налягане с костното здраве в постменопаузална възраст, но се анализират и асоциациите на костните параметри със стадия на АХ и приема на антихипертензивни медикаменти.
- Извършена е директна съпоставка между серумния маркер за костна резорбция Beta Crosslaps и уринния маркер за костна резорбция пирилинкс D/креатинин в урината. Извършените анализи подчертават по-голямата диагностична стойност на серумния маркер Beta Crosslaps и насочват вниманието към екстраосални влияния върху нивата на съотношението пирилинкс D/креатинин в урината.
- Въз основа на получените резултати е определен рисков профил за компроментирано костно здраве в постменопаузална възраст.

#### **6. Автореферат и публикации, свързани с дисертационния труд**

Авторефератът е напълно достатъчен като съдържание и качество за представяне на основните резултати, постигнати в дисертацията. Докторантката е приложила към документацията 5 на брой пълнотекстови публикации (4 обзора и 1 с резултати), свързани с дисертационния труд. Приложеният списък отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „доктор“.

#### **7. Критични забележки и препоръки.**

Нямам критични забележки и препоръки към проведеното научно изследване и предоставените ми материали.

**В заключение**, рецензираната от мен дисертация, посветена на актуална и социално-значима тема, отразява задълбочен и стойностен труд, впечатляващ със прецизната си статистическа обработка. Считаю, че разработката отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Варна за придобиване на научна и образователна степен „доктор“ и гласувам **положително** за присъждане на тази степен на д-р Радина Стоянова Димитрова.

07.02.2022г.

гр. Варна

Рецензент:

Доц. д-р Мира Сидерова, д.м.