

До Председателя на Научно жури,  
Определено със заповед  
№ Р-109-585/17.12.2021 г.  
На ректора на МУ Варна

#### СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Александър Шинков, дм,  
Катедра по ендокринология,  
Медицински факултет на Медицински университет, София

Относно дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор“ с кандидат д-р **Радина Стоянова Димитрова**, докторант на свободна подготовка към Катедра по ендокринология на Медицински факултет при МУ - Варна, в област на висше образование 7, Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1, Медицина, по докторска програма Ендокринология.

Тема на научния труд: Сравнителна характеристика на метаболитни маркери при оценка на костното здраве в постменопаузална възраст

Научен ръководител: проф. д-р Кирил Христов Христозов, дм

Декларирам, че нямам общи публикации или конфликт на интереси от друг характер по смисъла на ал.1, т.3 и 5 от ДР на ЗРАСРБ с докторанта.

Представените ми документи са изготвени коректно и в съответствие със Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за развитието на академичния състав на Медицински университет – Варна.

#### **Кратки биографични данни на докторанта**

Д-р Радина Димитрова е завършила Медицински университет – Варна през 2010 г. Придобива специалност ендокринология и болести на обмяната през 2018 г. От 2016 г е асистент към Втора катедра по вътрешни болести МУ – Варна. За този период има значителен опит в диагностиката и лечението на ендокринните заболявания и се изгражда като млад изследовател с широки интереси. Д-р Димитрова участва системно в местни и международни курсове за следдипломно усъвършенстване и разнообразни научни форуми.

#### **Актуалност на проблема и целесъобразност на поставените цели и задачи**

С увеличаване на очакваната продължителност на живота на населението, промяната в стила на живот, намаляване на двигателната активност и влошаване на качеството на храненето зачестяват някои социално-значими заболявания като затлъстяване, захарен диабет тип 2, метаболитен синдром и остеопороза. Остеопорозата, която се развива след менопаузата и с

напредване на възрастта, е свързана с фрактури, увеличена болестност и смъртност. По тази причина оценката на индивидуалния фрактурен риск е ключова за навременна профилактика и лечение на лицата, застрашени от остеопороза. Метаболитните отклонения са рисков фактор за сърдечно-съдова болестност и смъртност и също нарастват с възрастта. Връзка между костното здраве и метаболитните нарушения е описвана отдавна - по-висока КМП при част от постменопаузалните жени с наднормено тегло, вероятно свързана с по-висока ароматазна активност, запазена КМП и повишен фрактурен риск при пациенти със захарен диабет тип 2, роля на остеокалцин като посредник между костта и въглехидратната обмяна и др. Следователно, по-нататъшни изследвания върху връзките между двете заболявания са ценни от научно-теоретична и от клинична гледна точка.

### **Организация на дисертационния труд**

Представеният дисертационен труд е структуриран в съответствие с възприетите стандарти за дисертация за ОНС Доктор. Написан е на 174 страници, включващи библиографска справка с 411 източника, от които 6 от български колективи. Работата е илюстрирана с 22 таблици и 84 фигури. Литературният обзор заема 40 страници, формулираните цел и задачи – 1 страница, материал и методи – 4 страници, резултати и обсъждане - 90 страници, изводи, приноси, заключение, публикации – 7 страници.

Дисертационният труд е написан, на добър научен български език.

**Литературният обзор** показва задълбочено проучване на проблема, структуриран е логично, съобразен е с темата на дисертацията и позволява логично формулиране на целите и задачите на работата.

**Целта** е описана кратко и ясно. Задачите са конкретни, добре формулирани и реалистични за изпълнение.

**Дизайнът** на проучването е напречно-срезов. Участничките са разделени в подгрупи въз основа на КМП по критериите на СЗО. Изследвани са голям брой показатели и съответно са направени разнообразни анализи на получените данни. Използваните методики са подбрани добре съобразно поставените задачи.

**Резултатите** следват структурата на литературния обзор. Сред най-важните и интересни наблюдения на дисертантката е потвърждаването на асоциацията между телесния размер и костната минерална плътност. Може би щеше да е интересно към анализа да се добави площта на лумбалните прешлени, което би позволило да се спекулира дали геометрията или по-скоро микроархитектурата медира тази връзка. Важни резултати са липса на системна и самостоятелна връзка между серумните липиди и костния метаболизъм, обратната зависимост между нивото на витамин Д и телесната маса, както и високата честота на дефицит на витамин Д сред лицата с остеопороза. Интересно е намереното разхождане на двата резорбтивни маркера, което отваря врата за допълнителни изследвания. Изследването на остеокалцин също заслужава особено внимание. Данните от дисертацията дават основание да се допусне, че при по-голяма извадка част от резултатите, които нямат статистическа значимост може би ще добият такава и ще позволят по-категорични изводи. Такива са например нивата на ОК при пациенти с различен ИТМ.



**Публикациите**, свързани с дисертационния труд, са пет, от които четири обзорни статии и една оригинална. Авторката има спечелен грант към МУ – Варна.

#### **Някои коментари и препоръки.**

Текстът е по-тежък за четене поради многото цифри и варианти на анализите, чието следене е трудно. Резултатите ще са по лесни за разбиране от читателя, ако са подредени в таблици с кратко описание на методиката и факторите в моделите, когато има няколко такива. В отделните раздели липсват таблици с бройките на лицата в съответните подгрупи. Налага се читателят сам да смята, като понякога няма достатъчно данни за това.

**Статистически методи.** Методиката е описана доста конспективно. Като се има предвид малкия размер на извадката и малките бройки случаи в подгрупите, би било добре да се използва на повечето места непараметричен анализ. Още повече, че доста от данните са с видимо не-гаусово разпределение. Някои подгрупи са с размер под 10 лица, понякога по 3-4 (например здрави контроли и прочие с HDL<1.3 или LDL<2.6).

Съществен пропуск в резултатите според мен е, че при отделните анализи, изследващи връзките между костните, антропометричните и метаболитните показатели, АХ и др., липсва контрол на възрастта. Включването на възрастта в регресионните модели би елиминирало някои асоциации между типично възрастово-обусловени феномени и показатели и би улеснило интерпретацията на получените резултати.

ОТ, ИТМ и ТТ корелират в някаква степен. Включването на трите в един и същ регресионен модел затруднява интерпретацията на статистическите резултати поради ко-линеарност.

Някои корелации не са нужни и можеха да бъдат спестени в интерес на олекотяване на текста. Такива са възраст и давност на менопаузата, DPD/Cr и eGFR, eGFR и ТТ/ИТМ, както и отделни корелации между Т-скор и КМП с различни показатели. Корелацията само с КМП е достатъчна. Добавянето на корелация и с Т-скор не обогатява резултатите, тъй като КМП и Т-скор са вътрешно свързани. eGFR е пропорционална на уринната екскреция на креатинин, която е в знаменател на DPD/Cr. Възрастта е основен фактор в алгоритъма за изчисляване на фрактурния риск с инструмента FRAX. По тази причина изследването на корелация между фрактурния риск, възрастта не е било необходимо. Разделянето на отделните прешлени също не носи допълнителна полезна информация отвъд усреднената КМП на L1-L4.

Относно ROC анализа – съвпадането на кривата с диагоналната референтна линия показва, че изследваният показател не допринася за групиране на случаите в която и да е от двете категории на дихотомната променлива. Смятам, че получените резултати би следвало да се интерпретират по-скоро така – измерването на СТХ, DPD/Crea и ОС не би могло надеждно да помогне за разграничаване на лицата с остеопороза.

Независимо от тези критични бележки, представеният научен труд, изследващ връзките между костното здраве и метаболитните показатели сред постменопаузални жени е интересен и отговаря на формалните изисквания за присъждане на ОНС Доктор. Докторантът показва задълбочено познаване на материята и умения за проучване на проблем, формулиране на хипотеза, подбор на нужните методики, планиране и извършване на необходимите експерименти, анализ и обобщаване на получените резултати. Резултатите от

настоящия дисертационен труд имат по-скоро потвърдителен, отколкото иновативен характер, което не е недостатък. Нещо повече, те указват в какви посоки д-р Радина Димитрова би могла да продължи изследователската си работа, което горещо препоръчвам.

**В заключение** смятам, че представеният дисертационен труд с публикациите към него напълно отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитието на академичния състав на МУ – Варна.

Въз основа на всичко това препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на ОНС „Доктор“ на д-р Радина Стоянова Димитрова.

08 февруари 20222 г.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'R' followed by a surname and a first name, all written in a cursive style.