

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 03. novembra 2020. godine, odlukom broj 9700/11-GM imenovana je Komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

**“PROCENA OPTEREĆENJA KOMORBIDITETIMA KOD OSOBA SA
MULTIPLIM SKLEROZOM: OPSERVACIONA STUDIJA ZASNOVANA NA
PODACIMA POPULACIONOG REGISTRA BEOGRADA”**

kandidata dr **Gorice Marić**, specijaliste epidemiologije, zaposlene na Medicinskom fakultetu u Beogradu na mestu asistenta na Katedri za epidemiologiju. Mentor ove teze je prof. dr Tatjana Pekmezović, a komentori prof. dr Katarina Lalić i prof. dr Šarlota Mesaroš.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. **Prof. dr Jelena Drulović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Darija Kisić-Tepavčević**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Maura Pugliatti**, Univerzitet u Ferari, Italija

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija asistenta dr Gorice Marić je napisana na 75 strana i podeljena na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 17 tabela i 14 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na engleskom i srpskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

Uvod disertacije je podeljen na nekoliko delova. Prvi deo je posvećen glavnim

epidemiološkim karakteristikama multiple skleroze (MS), kao i dijagnostičkom i terapijskom pristupu ovom oboljenju, sa posebnim osvrtom na etiologiju MS. U narednom delu, detaljno je opisan koncept komorbiditeta i dat pregled mogućih mehanizama njihovog nastanka. Zatim su sumirani dosadašnji nalazi o učestalosti i distribuciji različitih komorbiditeta u populaciji osoba sa MS. Pored toga, napomenuto je da su dosadašnja istraživanja o komorbiditetima u MS imala nekoliko ključnih nedostataka zbog kojih su i rezultati ovih istraživanja bili varijabilni. Takođe, navedene su i potencijalne koristi izučavanja komorbiditeta kod obolelih od MS. Posebna pažnja je posvećena mogućim uticajima komorbiditeta na tok ove bolesti. U sledećem delu disertacije, analizirane su grupe komorbiditeta koje se najčešće javljaju u populaciji osoba sa MS. Zbog svega navedenog i imajući u vidu činjenicu da istraživanja opterećenja komorbiditetima nisu do sada rađena u populaciji osoba sa MS Beograda, postavljeni su i jasno definisani **ciljevi** studije:

1. Procena prevalencije različitih grupa komorbiditeta kod osoba sa MS, na osnovu populacionog registra Beograda, sa posebnim osvrtom na vaskularne komorbiditete;
2. Određivanje razlike između hronološke i vaskularne starosti kod osoba sa MS;
3. Ispitivanje povezanosti između prisustva kardiovaskularnih komorbiditeta i toka MS.

U poglavlju **Materijal i metode** detaljno je opisana metodologija istraživanja. Navedeno je da je istraživanje dizajnirano kao kombinacija različitih opservacionih studija: studije preseka, studije slučajeva i kontrola i retrospektivne kohortne studije. Studije su sprovedene na Klinici za neurologiju i Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije, u periodu 2016-2019. godine. Kao izvor podataka u studiji preseka korišćen je populacioni MS registar Beograda. Navedeno je da je na osnovu podataka registra određivana prevalencija komorbiditeta po grupama (kardiovaskularne bolesti, psihijatrijski poremećaji, maligne bolesti, autoimuna oboljenja, epilepsija i tip 2 dijabetesa). Osim sirovih prevalencija, računata su i specifične, kao i standardizovane vrednosti prevalencije.

Za potrebe studije slučajeva i kontrola koja je ispitala metabolizam glukoze kod osoba sa MS, formirana je grupa od 78 osoba sa MS i 26 zdravih kontrola. Svim ispitanicima urađena su antropometrijska merenja i uzet uzorak krvi, nakon 12-časovnog gladovanja, u cilju određivanja različitih biohemijskih parametara, što je detaljno opisano. Osim toga, navedeno je da su svi

ispitanici bili podvrgnuti dvočasovnom testu opterećenja glukozom.

U drugoj studiji slučajeva i kontrola, u kojoj je cilj bio procena diskrepance između hronološke i vaskularne starosti kod osoba sa MS, formirano je pet grupa koje su se kretale od grupe MS pacijenata sa potpuno očuvanim endotelom do grupa sa postepeno rastućim stepenom njegovog oštećenja. Vaskularna starost je računata korišćenjem SCORE tablica za zemlje visokog rizika a uimajući u obzir uzrast, pol, sistolni krvni pritisak, pušački status i vrednost holesterola. Takođe, navedeno je da je u prikupljanju podataka korišćen upitnik dizajniran za potrebe ove studije, koji je takođe detaljno opisan.

Dizajn retrospektivne kohortne studije je podrazumevao postojanje grupe osoba sa MS i koronarnom arterijskom bolešću, kao izloženom kohortom, i grupom osoba sa MS bez koronarne arterijske bolesti u ličnoj anamnezi, kao kohorte neeksponiranih. Svaki ispitanik iz grupe eksponiranih bio je mečovan po uzrastu, polu i toku bolesti sa pripadnikom kohorte neeksponiranih. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati kroz 14 slika i 16 tabela.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Pokazano je da su najprevalentnije grupe komorbiditeta u populaciji osoba sa MS Beograda psihijatrijske bolesti i kardiovaskularna oboljenja, a najprevalentniji pojedinačni komorbiditeti depresija i hipertenzija. Takođe, navedeno je da je od osoba sa MS je registrovana značajno viša prevalencija insulinske rezistencije u poređenju sa zdravim kontrolama, a nivo glukoze u 120' oralnog testa tolerancije glukoze bio je nezavisno povezan sa MS. Osim toga, skor proširene skale neurološke onesposobljenosti (EDSS), fizička aktivnost, indeks telesne mase i prisustvo tip 2 dijabetesa objasnili su 48% varijanse u razlici između hronološkog i vaskularnog uzrasta osoba sa MS. Dodatno, EDSS skor i MS fenotip predstavljaju nezavisne prediktore pojave KVB, koronarne arterijske bolesti i tip 2 dijabetesa kod osoba sa MS. Stoga je u zaključku potenciran značaj skrininga i ranog i adekvatnog menadžmenta komorbiditeta kod osoba sa MS, posebno imajući u vidu njihov uticaj na veliki broj neželjenih ishoda u MS.

Bibliografija sadrži listu od 187 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Prisustvo bar jednog komorbiditeta registrovano je kod 1331 osobe sa MS (48,8%) na

osnovu MS populacionog registra Beograda. Najprevalentnije grupe komorbiditeta bile su psihijatrijski poremećaji (20,59%) i kardiovaskularne bolesti (15,23%). Maligna oboljenja su zapažena kod 2,53% osoba u registru, dok su prevalencije epilepsije i tip 2 dijabetesa bile 2,60% i 2,06%, respektivno. Najčešći pojedinačni komorbiditeti bili su depresija (11,82%) i hipertenzija (11,41%). Najčešća maligna bolest bio je karcinom dojke (0,95%), a najčešća autoimuna bolest je bilo oboljenje štitaste žlezde (4,44%). Prevalencija ispitivanih grupa komorbiditeta nije se razlikovala među različitim MS fenotipovima, osim u slučaju tip 2 dijabetesa koji je statistički češće registrovan kod osoba sa primarno-progresivnom MS (4,7%) u poređenju sa osobama sa relapsno-remitentnom i sekundarno-progresivnom formom bolesti (1,5%) ($p < 0,001$). Osobe sa MS i bar jednim komorbiditetom, imale su značajno viši indeks progresije MS ($0,31 \pm 0,28$) u poređenju sa osobama bez komorbiditeta ($0,27 \pm 0,25$) ($p = 0,003$), pri čemu je indeks progresije pozitivno korelirao sa brojem komorbiditeta ($p < 0,001$). Osobe sa bar jednim komorbiditetom imale su veću šansu da budu na terapiji lekovima koji modifikuju tok bolesti u poređenju sa osobama bez komorbiditeta (OR = 1,40; $p = 0,001$). Takođe, sa porastom broja komorbiditeta, opadala je verovatnoća za lečenje lekovima koji modifikuju tok bolesti ($p = 0,014$). Osim toga, pokazano je da osobe na terapiji lekovima koji modifikuju tok bolesti, imaju veću šansu za pojavu komorbiditeta u poređenju sa nelečenim osobama sa MS (OR = 1,54; $p = 0,001$). U studiji slučajeva i kontrola je pokazano da je prevalencija insulinske rezistencije značajno viša u populaciji osoba sa MS (64,1%) nego u kontrolnoj grupi (30,8%) ($p=0,008$). Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresije su pokazali da je nivo glukoze u 120. minutu oralnog testa opterećenja glukozom nezavisno povezan sa MS (OR=3,937; $p=0,026$). Rezultati studije slučajeva i kontrola koja je ispitivala razliku između hronološke i vaskularne starosti kod osoba sa MS pokazala je statistički značajnu razliku u diskrepanci između hronološke i vaskularne starosti između grupa osoba sa MS i različitim stepenom oštećenja endotela ($p<0,05$). Osim toga hijerarhijskom linearnom regresijom je pokazano da EDSS skor, fizička aktivnost, indeks telesne mase i prisustvo tip 2 dijabetesa objašnjavaju 48% ove varijanse u razlici između hronološke i vaskularne starosti ($p<0,01$). Rezultati retrospektivne kohortne studije pokazali su da su nezavisni prediktori pojave kardiovaskularnih komorbiditeta, koronarne arterijske bolesti i tip 2 dijabetesa kod osoba sa MS, EDSS skor ($p<0,001$) i primarno-progresivni tip MS ($p=0,019$).

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati doktorske disertacije dr Marić pokazali su da su najčešće pridružene bolesti, kod

osoba sa MS u populaciji Beograda, psihijatrijski i kardiovaskularni poremećaji, a da su najčešće pojedinačne pridružene bolesti depresija i hipertenzija. Slični rezultati su pokazani i u sistematskom pregledu koji su objavili Marrie et al. (2015a), a koji je sumirao nalaze iz 249 različitih studija. Pokazano je da su najčešće pridružene bolesti u ovoj populaciji anksioznost, depresija, hipertenzija, hiperlipidemija i hronična plućna bolest. Posebna pažnja u ovoj doktorskoj disertaciji posvećena je prevalenciji vaskularnih komorbiditeta kod osoba sa MS, uključujući hipertenziju, hiperlipidemiju i tip 2 dijabetesa. Međutim, dobijene vrednosti prevalencije su niže u poređenju sa rezultatima prethodno pomenutog sistematskog pregleda (Marrie et al., 2015a). Više vrednosti prevalencije hipertenzije u populaciji osoba sa MS, u poređenju sa ovom doktorskom disertacijom, pokazane su i u istraživanjima sprovedenim u SAD i Kanadi (Briggs FBS et al., 2020; Marrie et al., 2020).

Doktorska disertacija dr Marić pokazala je postojanje statistički značajne diskrepance između hronološke i vaskularne starosti kod osoba sa MS, sa različitim stepenom oštećenja endotela, koji se kretao od grupe osoba sa MS i potpuno očuvanim endotelom, do grupe osoba sa MS i koronarnom arterijskom bolešću. Ova razlika između hronološke i vaskularne starosti može se objasniti, bar delom, visokom prevalencijom kariovaskularnih faktora rizika u MS populaciji. Hipoteza o ubrzanom vaskularnom starenju kod osoba sa prisustnim kardiovaskularnim faktorima rizika već je postavljena u drugim istraživanjima (Lee et al., 2010; AlGhatrif et al., 2015). Lobo-Rudnicka et al. (2013) su u njihovom istraživanju pokazali da je prisustvo tip 2 dijabetesa kao vaskularnog faktora rizika, povezano sa diskrepancom od pet godina između hronološke i vaskularne starosti. Doprinos tip 2 dijabetesa ovoj diskrepanci je potvrđen i u doktorskoj disertaciji dr Marić. Imajući sve ovo u vidu, naglašen je značaj proučavanja i ranog otkrivanja i lečenja vaskularnih komorbiditeta u populaciji osoba sa MS.

Grupa psihijatrijskih poremećaja imala je najvišu prevalenciju u istraživanju obuhvaćenom ovom doktorskom disertacijom. U okviru psihijatrijskih komorbiditeta, depresija i anksioznost su analizirani kao posebni entiteti, dok su svi ostali psihijatrijski poremećaji analizirani zajedno. Depresija je ujedno bila i najprevalentniji pojedinačni komorbiditet u ovoj doktorskoj disertaciji. Vrednosti dobijene u ovom istraživanju su u skladu sa rezultatima sistematskog pregleda koji je obuhvatio 41 studiju o rasprostranjenosti psihijatrijskih komorbiditeta u MS populaciji (Marrie et al., 2015b). Slični nalazi dobijeni su i u nedavno objavljenom sistematskom pregledu (Hauer et al., 2020). Značaj depresije i anksioznosti kao komorbiditeta u MS populaciji posebno je veliki imajući u vidu da je u različitim istraživanjima pokazano da mogu negativno uticati na niz ishoda kod ovih pacijenata, uključujući stopu suicida (Brenner et al., 2016), stepen onesposobljenosti i kvalitet života

povezan sa zdravljem (McKay et al., 2018; Berrigan et al., 2016; Salter et al., 2020; Lo et al., 2020).

Istraživanje dr Marić je pokazalo da je karcinom dojke najprevalentniji malignitet u MS populaciji Beograda. Ova lokalizacija je bila najčešća i na osnovu sistematskog pregleda iz 2015. godine (Marrie et al. 2015c), iako je vrednost prevalencije karcinoma dojke u ovom istraživanju bila duplo viša u poređenju sa rezultatima doktorske disertacije dr Marić. Međutim, ukupna prevalencija malignih komorbiditeta je bila nešto niža u poređenju sa vrednostima dobijenim u ovoj doktorskoj disertaciji. U doktorskoj disertaciji je posebno istaknut i značaj proučavanja komorbiditeta malignih bolesti u populaciji osoba sa MS, imajući u vidu da je priroda obe vrste oboljenja usko povezana sa funkcionisanjem imunog sistema. Stoga bi njihovo proučavanje moglo da rezultira korisnim saznanjima o etiologiji ovih bolesti.

Prema rezultatima istraživanja dr Marić, autoimune bolesti su takođe često prisutne u populaciji osoba sa MS, a najčešći komorbiditet iz ove grupe oboljenja je bolest štitaste žlezde. Ovi nalazi su u saglasnosti sa onim dobijenim u istraživanju koje je sumiralo rezultate više istraživanja na ovu temu (Marrie et al., 2015d), ali je prevalencija bolesti štitaste žlezde u pomenutom sistematskom pregledu bila viša nego ona opservirana u ovoj doktorskoj disertaciji.

U doktorskoj disertaciji dr Marić ispitivana je i razlika u prevalenciji grupa komorbiditeta u odnosu na MS fenotip, poredeći primarno progresivnu formu bolesti sa relapsno-remitentnom i sekundarno progresivnom formom. Jedina značajna razlika je pokazana za tip 2 dijabetesa, koji je statistički značajno češće registrovan kod osoba sa primarno progresivnom formom bolesti. Kao jedno od mogućih objašnjenja pomenut je uzrast, imajući u vidu da je grupa osoba sa primarno progresivnom formom bolesti bila značajno starija u odnosu na ostatak ispitivane populacije. Ipak, pomenuto je da je povezanost između MS i tip 2 dijabetesa već dugo predmet istraživanja i da je pokazano da prisustvo tip 2 dijabetesa povećava rizik za nastanak MS (Hou et al., 2017). Iako etiologija i tačni mehanizmi udružene pojave ovih oboljenja još uvek nisu dovoljno poznati, pominju se uloge stečenog imunog sistema i insulinske rezistencije u njihovom nastanku (Winer et al., 2009; Winer et al., 2011). S druge strane, rezultati ove doktorske disertacije razlikuju se u poređenju sa studijom sprovedenom u Čileu, koja je takođe proučavala distribuciju različitih komorbiditeta obolelih od MS u odnosu na fenotip bolesti, a u kojoj je jedina razlika u prevalenciji registrovana u slučaju hipertenzije, dok je tip 2 dijabetes bio registrovan sa sličnom prevalencijom među različitim MS fenotipovima (Ciampi et al., 2020).

Rezultati doktorske disertacije dr Marić ukazali su na postojanje povezanosti između prisustva komorbiditeta i progresije onesposobljenosti kod osoba sa MS, mereno indeksom

progresije onesposobljenosti. Ovi rezultati su pokazani i u brojnim prethodno izvedenim istraživanjima (Marrie et al., 2010; McKay et al., 2018; Zhang et al., 2018), dok su nešto drugačiji rezultati nađeni u studiji iz Čilea (Ciampi et al., 2020).

U istraživanju dr Marić analizirana je i povezanost između prisustva komorbiditeta i primene terapije koja modifikuje tok bolesti. Pokazano je da su osobe sa MS i prisutnim komorbiditetom češće bile na terapiji ovim lekovima, u poređenju sa osobama sa MS bez komorbiditeta. Osim toga, pokazano je i da, sa porastom broja prisutnih komorbiditeta, opada verovatnoća primene lekova koji modifikuju tok bolesti. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa nalazima kanadske studije u kojoj je pokazano da osobe sa MS sa najvećim brojem komorbiditeta imaju najmanju šansu za započinjanje tretmana ovom terapijom (Zhang et al., 2016). Još jedan važan nalaz u istraživanju dr Marić bio je da osobe sa MS koje su na terapiji lekovima koji modifikuju tok bolesti, imaju veću šansu za pojavu komorbiditeta. S tim u vezi, naglašen je značaj ovih nalaza u donošenju odluka o započinjanju terapije pomenutim lekovima kod osoba sa MS.

Posebno značajan rezultat ove doktorske disertacije predstavlja nalaz statistički značajno više prevalencije insulinske rezistencije kod osoba sa MS u poređenju sa zdravim kontrolama, na osnovu vrednosti *Homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) indeksa. Ovakvi rezultati već su pokazani u drugim studijama (Oliveira et al., 2014; Sicras-Mainar et al., 2017), iako su u nekim istraživanjima dobijeni i suprotni nalazi (Penesova et al., 2015; Mähler et al., 2012; Wens et al., 2014). Drugačiji rezultati u odnosu na one dobijene u istraživanju dr Marić, mogu se potencijalno objasniti razlikama u dizajnu studija i malom broju uključenih ispitanika u pomenutim istraživanjima. Dodatno, u istraživanju dr Marić je diskutovana i upotreba HOMA-IR u određivanju prisustva insulinske rezistencije, imajući u vidu da su neka istraživanja ukazala na nedostatke njegove primene i predložila upotrebu *Quantose* skora (Ruiz-Argüelles et al., 2018; Gall et al., 2010; Cobb et al., 2013) umesto HOMA-IR indeksa.

Osim povišene prevalencije insulinske rezistencije u populaciji osoba sa MS, u doktorskoj disertaciji dr Marić pokazana je i povezanost nivoa glukoze tokom dvočasovnog oralnog testa opterećenja glukozom i stepena onesposobljenosti, kao i evolucije onesposobljenosti tokom vremena, pri čemu se posebno izdvojila vrednost glukoze u 120. minutu testa, koja je bila nezavisno povezana sa MS. Takođe, pokazano je da osobe sa MS imaju skoro četiri puta veći rizik za nastanak poremećaja metabolizma glukoze u poređenju sa zdravim kontrolama. Naglašeno je da, imajući u vidu da kauzalna terapija za MS još uvek ne postoji, rana terapija lekovima koji modifikuju tok bolesti može da doprinese sporijoj progresiji bolesti kroz smanjenje aktivnosti bolesti i prezervaciju

moždanog tkiva (Gold et al., 2010; Damal et al., 2013). S tim u vezi, naglašen je značaj koncepta očuvanja zdravlja mozga ("*brain health concept*"), koji ističe ulogu ranog postavljanja dijagnoze MS, istovremeno započinjanje terapije lekovima koji modifikuju tok bolesti i njihove promene, ukoliko je to neophodno, zajedno sa usvajanjem zdravih životnih navika i odgovarajućim menadžmentom komorbiditetima (Hobart et al., 2019).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:

1. **Maric GD**, Pekmezovic TD, Mesaros ST, Tamas OS, Ivanovic JB, Martinovic VN, Andabaka MM, Jovanovic AL, Veselinovic ND, Kistic-Tepavcevic DB, Drulovic JS. The prevalence of comorbidities in patients with multiple sclerosis: population-based registry data. *Neurol Sci.* 2020, doi: 10.1007/s10072-020-04727-5.
2. **Maric G**, Lalic K, Pekmezovic T, Tamas O, Rajkovic N, Rasulic I, Mesaros S, Drulovic J. Could the performance of oral glucose tolerance test contribute to the brain health-focused care in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2020; 46:102536. doi: 10.1016/j.msard.2020.102536.
3. **Marić G**, Pekmezović T, Lalić K, Mesaroš Š, Drulović J. Effects of comorbidity in persons with multiple sclerosis. *Med Podml* 2019; 70(4):1-5. doi:10.5937/mp70-21909

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "PROCENA OPTEREĆENJA KOMORBIDITETIMA KOD OSOBA SA MULTIPLIM SKLEROZOM: OPSERVACIONA STUDIJA ZASNOVANA NA PODACIMA POPULACIONOG REGISTRA BEOGRADA" kandidata dr Gorice Marić, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju opterećenja komorbiditetima osoba sa MS u populaciji Beograda. Rezultati prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji mogu poslužiti boljem razumevanju distribucije komorbiditeta u populaciji osoba sa MS, pre svega vaskularnih komorbiditeta, kao i njihovog uticaja na različite aspekte MS, i samim tim biti korisni za dalja istraživanja u ovoj oblasti.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Gorice Marić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 16. novembar 2020. godine

Članovi komisije:

Prof. dr Jelena Drulović

Prof. dr Darija Kisić-Tepavčević

Prof. dr Maura Pugliatti

Mentor:

Prof. dr Tatjana Pekmezović

Komentori:

Prof. dr Katarina Lalić

Prof. dr Šarlota Mesaroš