

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nau nog ve a od 09.03.2017. godine imenovana je Komisija za ocenu završne doktorske disertacije kandidata mr. med sci Brane Lon arevi a, specijaliste interne medicine, pod nazivom

"EHOKARDIOGRAFSKA PROCENA MEHANIKE MIOKARDA KOD BOLESNIKA SA DIJABETESOM TIPA 2".

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Bosiljka Vujisi -Teši , redovni profesor na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u penziji.

Za lanove komisije su imenovani:

1. Prof. dr Milan Petrovi vandredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof . dr Srdjan Popovi vanredni professor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Danica Cvetkovi -Mati profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji

lanovi komisije su detaljno prou ili priloženu doktorsku disertaciju i podnose Nau nonastavnom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu slede i izveštaj.

**IZVEŠTAJ**

**A) PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE**

Doktorska disertacija dr Brana Lon arevi a "EHOKARDIOGRAFSKA PROCENA MEHANIKE MIOKARDA KOD BOLESNIKA SA DIJABETESOM TIPA 2" napisana je na 99 strana i sadrži 13 grafikona, 39 tabela i 6 slika. Doktorska disertacija je podeljena na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati rada, diskusija, zaklju ci i literatura. Na po etku rada se nalazi sažetak na srpskom jeziku i sažetak na engleskom jeziku.

U uvodnom delu (17 strana) se sažeto i koncizno daje prikaz trenutnih istraživanja na polju dijabetologije sa posebnim osvrtom na vezu dijabetesa tip 2, srane mikrocirkulacije i nastanka dijabetesne kardiomiopatije (DCM). Izložen je prirodni tok DCM po stadijumima bolesti, patogeneza dijastolne i sistolne disfunkcije leve komore, kratak prikaz aktuelnih dijagnostičkih i terapijskih preporuka kao i mesto i značaj ehokardiografije u dijagnostici i proceni težine dijabetesne kardiomiopatije

Takođe, su detaljno opisane nove ehokardiografske tehnike tkivni dopler i strein pomoću u kojih će se istraživati i analizirati dobijeni parametri, kao i njihov potencijalni značaj za procenu bolesnika sa dijabetesnom kardiomiopatijom. Poslednje četiri strane uvoda posvećene su problemu istraživanja novih ehokardiografskih tehnika, kao i eventualnom doprinosu koji bi ova doktorska disertacija mogla da ima u dijagnostici, proceni težine i riziku od javljanja neželjenih događaja kod pacijenata sa dijabetesnom kardiomiopatijom.

U cilju istraživanja (1 stranica) precizno su navedeni ciljevi rada:

1. Analiza pacijenata sa dijabetesom (a. bez kardiološkog oboljenja, b. sa hipertenzijom, c. sa anginom pectoris) klasičnim ehokardiografskim metodama na prisustvo strukturnih i funkcionalnih poremećaja srca poznatih pod pojmom dijabetesna kardiomiopatija i uporediti rezultate sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika.
2. Analiza vrednost nekonvencionalnih ehokardiografskih parametara (EDT, IVRT,  $V_p$ , MAPSE, Em, E/Em, MPI, S/D) u odnosu na klasične (dijastolna dimenzija leve komore - EDD, sistolna dimenzija - ESD, EF, FS, masa leve komore - MLK, debljina septuma u dijastoli - ST Thick, debljina zadnjeg zida - PW Thick, LAV, E/A indeks) u detektovanju razlika među u podgrupama pojedinačno i u odnosu na kontrolnu grupu.
3. Ispitivanje osetljivosti i pouzdanost ehokardiografskog merenja deformacije miokarda (speckle tracking : longitudinalni strain -  $S_{long}$ , cirkumferencijalni strain -  $S_{circ}$  i strain rate u ranoj dijastoli -  $SR_{long}$ , E, kod sve tri podgrupe ispitanika u detekciji dijabetesne kardiomiopatije i uporediti rezultate sa podacima iz literature.
4. Prospektivnim praćenjem svih ispitanika u jednogodišnjem periodu proceniti prediktivnu vrednost ispitivanih ehokardiografskih parametara u razvoju neželjenih događaja (broj hospitalizacija, angina pectoris, nema ishemija, aritmije, akutni infarkt miokarda, manifestna srčana insuficijencija, smrtni ishod).

5. Proceniti opravdanost primene novih ehokardiografskih metoda u svakodnevnom radu kod rizi ne grupe pacijenata kao što su asimptomatski dijabeti ari sa mikroalbuminurijom.

Poglavlje Materijal i metode (6 strana) odnosi se na definisanje kriterijuma za uklju ivanje ispitanika u istraživanje, definisanje populacije na kojoj se istraživanje vrši, kao i detaljan opis metoda istraživanja i statisti ke analize.

Na osnovu jasno definisanih kriterijuma u studiju je prospektivno uklju eno 210 ispitanika podeljenih u tri podgrupe (1. dijabeti ari bez kardiološkog oboljenja; 2. ispitanici sa DM i anginom pectoris; 3. Ispitanici sa DM i hipertenzijom). Uklju ena je i kontrolna grupa od 80 zdravih ispitanika uparenih po polu i životnoj dobi, bez multiplih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti. Svi ispitanici su pregledani u u opštoj Bolnici, Domu zdravlja i kardiološkoj ambulanti poliklinike „Corona” u Užicu u periodu od januara 2012. do kraja maja 2014 godine uz pismenu saglasnost ispitanika. Studija je dobila odobrenje Eti kog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. U više podpoglavlja sistematizovani su i jasno prikazani dijagnosti ki postupci i metode koje su primenjivane tokom ovog istraživanja. Tako e su jasno prikazane statisti ke metode koje su koriš ene za obradu podataka.

Poglavlje Rezultati rada (28 strana) prikazuje rezultate dobijene ovim istraživenjem kroz 13 grafikona, 39 tabela i 6 slika uz potrebna objašnjenja u prate em tekstu. Rezultati su prakti no prikazani hronologijom u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja. Prvih pet strana rezultata odnose se na opšte podatke, koji obuhvataju celu ispitivanu populaciju. Posebna pažnja je posve ena grupi asimptomati nih pacijenata sa DM i mikroalbuminurijom. Na osnovu rezultata ove doktorske disertacije definisana je uloga novih ehokardiografskih parametara za procenu bolesnika sa dijabetesnom kardiomiopatijom po ciljnim grupama ispitanika, kao i njihova prediktivna vrednost.

U poglavlju Diskusija (12 strana) detaljno su analizirani dobijeni rezultati istraživanja, redosledom kojim su izloženi u prethodnom poglavlju. Razmatrane su karakteristike pacijenata, klini ka slika kao I dijagnosti ke procedure sa posebnim akcentom na vrednost naprednih ehokardiografskih tehnika za procenu mehanike mikarda, kao i njihovu prediktivnu vrednost u otkrivanju komplikacija tokom jednogodišnjeg pra enja. Svi ovi podaci su pore eni sa dostupnim podacima iz literature uz tuma enje uo enih sli nosti i razlika.

Poglavlje Zaklju ci (2 strane) je u formi jasno definisanih konstatacija, redosledom koji odgovara postavljenim ciljevima.

Poglavlje Literatura (15strana) sadrži 132 bibliografske jedinice iz referentnih meunarodnih i domaćih časopisa i udžbenika, pretežno novijeg datuma. Reference su uređene prema Vankuverskom sistemu citiranja.

## B) KRATAK OPIS POSTIGNutih REZULTATA

Opservirana grupa obuhvata 210 ispitanika sa dijabetesom podjeljenih u tri podgrupe (1. dijabetičari bez kardiološkog oboljenja; 2. ispitanici sa DM i anginom pectoris; 3. Ispitanici sa DM i hipertenzijom). Uključena je i kontrolna grupa od 80 zdravih ispitanika uparenih po polu i životnoj dobi, bez multiplih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti.

Svim pacijentima određivani su klasični faktori rizika, klinički pregled, laboratorijska ispitivanja, uključujući i pregled urina na mikroalbuminuriju, pregled obojenog dna, klasična ehokardiografska merenja, tkivni Doppler, kao i longitudinalni, cirkumferencijalni strain i strain rate. Kontrolni ehokardiografski pregledi su radjeni nakon godinu dana. Poredjenjem sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika u prvoj grupi pacijenata sa DM, postojala je povećana masa leve komore (LK), oštećena relaksacija LK i niža mada u granicama normale ukupna sistolna funkcija izražena kroz ejectionu frakciju (EF).

Prisustvo HTA dodatno oštećuje sistolnu funkciju leve komore (niža EF, FS i MAPSE) i pogoršava dijastolnu disfunkciju. Maksimalni globalni longitudinalni strain (SR long) i rani dijastolni strain rate (SR long E) sniženi su u grupi I u odnosu na kontrole, dok je cirkumferencijalni strain (Scirc) smanjen samo ako je DM udružen sa HTA ili AP.

## C) UPOREDNA ANALIZA SA REZULTATIMA IZ LITERATURE

Rezultati istraživanja su sistematično, redosledom kojim su prikazani, upoređeni sa rezultatima drugih autora.

Do sada je objavljen značajan broj radova iz oblasti dijabetične kardiomiopatije, međutim, relativno mali broj se bavio ispitivanjem procene naprednih ehokardiografskih tehnika kod simptomatskih i asimptomatskih bolesnika sa mikroalbuminurijom. Savremena klinička istraživanja idu u dva pravca. Prvi se odnosi na otkrivanje i procenu dijastolne disfunkcije bolesnika sa dijabetesom, a druga na otkrivanju parametara koja ukazuju na latentnu sistolnu disfunkciju pre razvoja kliničke slike smanjenja EF. Prema podacima iz literature ehokardiografski parametri za procenu mehanike miokarda mogu da ukažu na pacijente koji imaju rizik od neželjenih događaja u različitim srčanim oboljenjima. U cilju povećane prediktivne vrednosti pojedinih ehokardiografskih parametara u otkrivanju latentnih

kardiovaskularnih simptoma kod dijabetičara, predložena je i upotreba naprednih ehokardiografskih tehnika. Ipak, zajedničko za većinu publikovanih radova ne postoji konsenzus koje ehokardiografske parametre koristiti za otkrivanje DCM i predikciju neželjenih događaja u svakodnevnom kliničkom radu. Istraživanja u ovoj disertaciji su doprinos boljem razumevanju DCM i njenom otkrivanju u ranoj fazi.

Ciljevi i metodologija ove doktorske disertacije su u skladu sa najvećim brojem studija koje su se bavile ovom problematikom, a koje su publikovali američki, engleski i drugi, uglavnom evropski, autori. Rezultati ove doktorske disertacije potvrđuju stavove u pogledu postojanja različitih podgrupa pacijenata sa dijabetesnom kardiomiopatijom, a Doppler ehokardiografski konvencionalni i napredni (strain, strain rate) parametri za procenu dijastolne i sistolne disfunkcije leve komore imaju značajan udeo u predikciji oštećenja miokarda i neželjenim događajima.

#### D) OBJAVLJENI ILI SAOPŠTENI REZULTATI KOJI ČINE DEO TEZE

Loncarevic B, Trifunovic D, Soldatovic I, Vujisic-Tesic B. Silent diabetic cardiomyopathy in everyday practice: a clinical and echocardiographic study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 29;16(1):242. M22, IF 1.916

#### E) ZAKLJUČAK

Doktorska disertacija "EHOKARDIOGRAFSKA PROCENA MEHANIKE MIOKARDA KOD BOLESNIKA SA DIJABETESOM TIPA 2 PROGNOZU TOKA BOLESTI" kandidata dr Brana Lončarevića predstavlja sveobuhvatno neinvazivno istraživanje u oblasti dijabetesne kardiomiopatije. U domaćoj i stranoj literaturi je objavljivano više radova naših autora koji se bave uticajem dijabetesa na kardiovaskularni sistem i nastanak dijabetesne kardiomiopatije. Međutim, praktično nema radova koji se bave procenom dijagnostičke vrednosti naprednih Doppler ehokardiografskih tehnika, u svakodnevnom radu u kardiološkoj ambulanti, što može imati značajne prognostičke i terapijske implikacije.

Primenjeni metod i veličina uzorka su adekvatni postavljenim ciljevima pa se dobijeni rezultati istraživanja mogu smatrati pouzdanim. Na osnovu izložene hipoteze, ciljeva ispitivanja, planirane metodologije i postignutih rezultata u okviru ove prospektivne studije, moguće je očekivati značajne naučne i stručne rezultate koji će primenom u praksi omogućiti tačniju procenu oštećenja miokarda kod bolesnika sa dijabetesnom kardiomiopatijom, što će uticati na određivanje optimalnog vremena i izbor terapije kod ovih bolesnika.

Na osnovu navedenog, Komisija smatra da doktorska disertacija predstavlja originalni nau ni doprinos i predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati predloženu disertaciju dr Brana Lon arevi a i odobri njenu javnu odbranu.

U Beogradu, 27. 03.2017. godine

Mentor:

\_\_\_\_\_

Prof. dr Bosiljka Vujisi -Teši

lanovi Komisije:

\_\_\_\_\_

Prof. dr Milan Petrovi

\_\_\_\_\_

Prof. dr Srdjan Popovi

\_\_\_\_\_

Prof. dr Danica Cvetkovi -Mati