

**NAUČNO IZVEŠTAJE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća od 24.09.2015. godine imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije kandidata mr. med sci Dušana Paripovića, specijaliste pedijatrije, pod nazivom **"UTICAJ INSULINSKE REZISTENCIJE, DISLIPIDEMIJE, OKSIDATIVNOG STRESA I ADIPOKINA NA KRVNI PRITISAK I KARDIOVASKULARNE BOLESTI KOD GOJAZNE DECE I ADOLESCENATA"**. Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Amira Pecanti, redovni profesor na katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, sada u penziji.

Za članove komisije su imenovani:

1. Prof. dr Mirjana Kostić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Ida Jovanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Silvija Sajić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
4. Prof. dr Milan Čukić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
5. Prof. dr Jelena Kotur-Stevuljević, vanredni profesor Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije su detaljno proučili ili priloženu doktorsku disertaciju i podnose Naučnom nastavnom veću u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći i izveštaj.

IZVEŠTAJ

A) PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija dr Dušana Paripovića, „UTICAJ INSULINSKE REZISTENCIJE, DISLIPIDEMIJE, OKSIDATIVNOG STRESA I ADIPOKINA NA KRVNI PRITISAK I KARDIOVASKULARNE BOLESTI KOD GOJAZNE DECE I ADOLESCENATA”, napisana je na 74 strana i sadrži 17 tabela i 2 grafikona. Doktorska disertacija je podeljena na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. Na početku rada se nalazi sažetak na srpskom jeziku, sažetak na engleskom jeziku i sadržaj, a na kraju rada su dati spisak skraćena imena korištenih u radu i biografija kandidata.

U **uvodnom delu** koji sadrži 11 strana je istaknut značaj gojaznosti u detinjstvu. Opisana je epidemiologija povišenog krvnog pritiska kod gojazne dece. Ukazano je na moguću povezanost insulinske rezistencije sa poremećenjem funkcije miokarda. Dat je opis patofizioloških mehanizama oksidativnog stresa. Naznačena je uloga primene ambulatornog monitoringa 24 časovnog krvnog pritiska u otkrivanju hipertenzije kod gojaznih. Razmatrana je važnost otkrivanja hipertrofija miokarda leve komore, koja je često klinički neuočljiva, kao najboljeg markera kardiovaskularnog oštećenja ciljnih organa. Uvod se završava opisom patološke osnove kardiovaskularnih bolesti uz predstavljanje kardiovaskularnih faktora rizika.

Cilj istraživanja su precizno navedeni. Osnovni cilj je ispitati faktore rizika kardiovaskularnih obolenja kod gojazne dece i adolescenata sa i bez hipertenzije.

U poglavlju „**Materijal i metode**” koje sadrži 9 strana detaljno su opisani kriterijumi za uključenje i isključenje ispitanika, metode istraživanja i statističke analize.

U studiju preseka izvedenoj na Univerzitetskoj dečijoj klinici u Beogradu je uključeno 103 gojazna pacijenta (uzrasta od 9 do 19 godina). Kontrolnu grupu je činilo 30 zdrave dece i adolescenata. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi ispitanici su dali pisanu saglasnost za učešće u studiji.

Svim ispitanicima je učinjeno merenje krvnog pritiska živinim manometrom i 24-časovnim ambulatornim merenjem, ultrasonografsko određivanje debljine intime i medije karotidnih arterija, ehokardiografski pregled, test opterećenja fizičkim naporom prema modifikovanom Bruce protokolu, i laboratorijske analize krvi i urina. Laboratorijske analize su uključivale oralni glukoza tolerans test sa insulinom, glikozilirani hemoglobin (HbA1c), serumske elektrolite, ureju, kreatinin, mokraćnu kiselinu, C reaktivni protein (CRP), holesterol, trigliceride, lipoproteine velike gustine (HDL-holesterol), lipoproteine male gustine (LDL-holesterol), markere oksidativnog stresa, leptin i adiponektin.

Parametri oksidativnog stresa koji su određeni su prooksidativno-antioksidativni balans, uznapredovali produkti oksidacije proteina (AOPP), malondialdehid (MDA), i superoksidni anjon ($O_2^{\cdot-}$). Od antioksidanasa su određeni koncentracija ukupnih sulfhidrilnih (SH) grupa, ukupni antioksidantni status (TAS) i aktivnost antioksidativnog enzima superoksid-dizmutaze (SOD). Parametri oksidativno-stresnog statusa su određeni u laboratoriji Katedre za medicinsku biohemiju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu.

U poglavlju „**Rezultati**” koje sadrži 20 strana precizno su prikazani dobijeni rezultati. Ovo poglavlje sadrži 17 tabela i 2 grafikona.

U poglavlju „**Diskusija**” koje sadrži 10 strana su analizirani dobijeni rezultati istraživanja uz poređenje sa podacima drugih istraživanja iz literature.

Poglavlje „**Zaključak**” prikazuje najvažnije nalaze rada redosledom koji odgovara postavljenim ciljevima.

Poglavlje „**Literatura**” sadrži 214 bibliografskih jedinica iz referentnih časopisa pretežno novijeg datuma.

B) OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

Studija preseka je obuhvatila 103 gojazna pacijenta prosečnog uzrasta 14,1 godina. Grupu gojaznih pacijenata sa hipertenzijom činilo je 49 ispitanika, dok je u grupi gojaznih pacijenata bez hipertenzije bilo 54 ispitanika. Prevalencija hipertrofije miokarda leve komore je bila 16,3% kod gojaznih pacijenata sa hipertenzijom, odnosno 5,6% kod gojaznih pacijenata bez hipertenzije, dok u kontrolnoj grupi 30 zdrave normalno uhranjene dece nije bilo hipertrofije leve komore. Nije bilo statistički značajne razlike u polu, uzrastu i stadijumu puberteta između 3 grupe.

Analiza porodične anamneze ispitivanih grupa je pokazala da su gojazni pacijenti imali veći udeo u pozitivnoj porodičnoj anamnezi za gojaznost, hipertenziju i šlog. Gojazni ispitanici su pokazali nepovoljniji lipidni profil (viši nivo ukupnih triglicerida i non-HDL holesterola, povećan aterogeni indeks trigliceridi / HDL holesterol, uz niži HDL-holesterol) u odnosu na kontrolnu grupu. Gojazni hipertenzivni ispitanici su imali više koncentracije superoksidnog anjona i ukupnih sulfhidrilnih grupa, dok su obe grupe gojaznih imale više nivoa prooksidativno-antioksidativnog balansa i totalnog antioksidativnog statusa.

Nije bilo statistički značajne povezanosti debljine intime i medije karotidnih arterija sa markerima oksidativnog stresa, ali je multipla linearna regresija pokazala da su uzrast, obim struka, i dijastolni krvni pritisak pri maksimalnom opterećenju nezavisni prediktori debljine intime i medije

karotidnih arterija.

Ispitivanje povezanosti parametara oksidativnog stresa i adipokina sa insulinskom rezistencijom je pokazalo značajnu negativnu korelaciju malondialdehida sa homeostatskim modelom ocene insulinske rezistencije kod gojaznih pacijenata sa hipertenzijom, dok kod gojaznih pacijenata bez hipertenzije nije bilo statistički značajnih korelacija.

Sistolni krvni pritisak pri maksimalnom opterećenju u toku testa opterećenja fizičkim naporom je bio jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore. Indeks mase leve komore nije korelirao sa vrednostima krvnog pritiska dobijenog pri klasičnom testu pri ambulatornom merenju krvnog pritiska.

Direktna logistička regresija je pokazala da je superoksidni anjon jedini prediktor patološke geometrije leve komore gojaznih ispitanika.

Dijastolna funkcija ocenjena mitralnim odnosom rane i kasne dijastolne maksimalne mitralne brzine protoka (E/A) je bila smanjena kod obe grupe gojaznih pacijenata u odnosu na kontrolnu grupu.

C) UPOREDNA ANALIZA SA REZULTATIMA IZ LITERATURE

Rezultati istraživanja doktorske disertacije su sistematično upoređeni sa rezultatima drugih autora.

Dobijeni rezultati su pokazali da gojazna deca i adolescenti imaju znake strukturnih i funkcionalnih promena miokarda leve komore pre razvoja jasne hipertenzije. Ovi rezultati podržavaju tezu da gojaznost već u ranom uzrastu aktivira biohemijske mehanizme odgovorne za dugotrajne kardiovaskularne komplikacije.

Gojaznost je povezana sa povećanim oksidativnim stresom kod dece i odraslih (Tran B. i sar. 2012). Gojaznost kod dece korelira sa povećanim oksidativnim stresom i endotelnom disfunkcijom nezavisno od drugih komponenti metaboličkog sindroma (Montero D i sar. 2012). Oksidativni stres je često povezivan sa smanjenom koncentracijom antioksidantnih molekula, kao što je pokazano u studiji koja je pronašla smanjenu antioksidativnu aktivnost kod gojazne u odnosu na zdravu decu (Molnar D i sar. 2004). U ispitivanju oksidativnog sistema kod gojazne dece sa i bez metaboličkog sindroma utvrđeno je da su reaktivni oksidativni metaboliti viši u obe grupe u odnosu na kontrolnu grupu (Faienza MF i sar. 2012). Rezultat u inženjerskom ispitivanju je u skladu sa ovim nalazom. Porast koncentracije ukupnih sulfhidrilnih grupa kod gojaznih sa hipertenzijom ukazuje na njihovu ulogu u antioksidantnom sistemu. Povećana aktivnost oksidativnog stresa kod gojazne dece mogla bi da doprinosi razvoju metaboličkih komplikacija gojaznosti. Oksidativni stres bi u budućnosti mogao biti važna terapijska meta.

Citokini koji potiču iz adipocita, leptin i adiponektin, su predloženi kao netradicionalni faktori rizika (Retnakaran R i sar. 2006). Povezanost leptina i adiponektina sa kardiovaskularnim bolestima je nezavisna od tradicionalnih faktora rizika (Reilly MP i sar. 2004). Nivo leptina predviđa razvoj metaboličkog sindroma nezavisno od prisustva gojaznosti (Franks PW i sar. 2005). Nekoliko studija je pokazalo hiperleptinemiju i snižen nivo adiponektina kod gojazne dece i odraslih (Wallace AM i sar. 2001, Kelly AS i sar. 2006, Weyer C i sar. 2001). Rezultat u inženjerskom ispitivanju je u saglasnosti sa ovim nalazima.

Dok je kardiovaskularni mortalitet usled hipertenzije redak kod dece, hipertenzivno oštećenje srca nije neuobičajno. Pokazano je da oko 40% dece sa novootkrivenom hipertenzijom ima hipertrofiju leve komore (Litwin M i sar. 2006). Prethodna ispitivanja su pokazala da je prevalenca hipertrofije leve komore kod pacijenata sa primarnom hipertenzijom 20 - 41,1% (Hanevold C i sar. 2004, Brady TM i sar. 2008, Stabouli S i sar. 2009, Pruette CS i sar. 2013). Dobijeni podaci ukazuju na nižu prevalenciju hipertrofije leve komore (16,3%) kod gojaznih pacijenata sa hipertenzijom u odnosu na ranija ispitivanja. Masa leve komore kod odraslih direktno korelira sa gojaznošću, krvnim pritiskom i diabetesom (Devereux RB i sar. 1999). Srčana veličina (indeks mase leve komore) kod gojazne dece je povezivana sa indeksom telesne mase (Atabek ME i

sar. 2011), insulinskom rezistencijom (Atabek ME i sar. 2011, Bostanci BK i sar. 2012), 24-h sistolnim krvnim pritiskom (Maggio AB i sar. 2008), prose nim dnevnim optere enjem sistolnim krvnim pritiskom (Bostanci BK i sar. 2012), i odnosom struka i telesne visine (Di Bonito P i sar. 2008).

Za razliku od istraživa a koji su pokazale da povišena vrednost krvnog pritiska pri klasi nom ili ambulatornom merenju krvnog pritiska korelira sa hipertrofijom leve komore (Palmieri V i sar. 2004, Sorof JM i sar. 2002), dobijeni rezultati su pokazivali jedino korelaciju indeksa mase leve komore sa sistolnim krvnim pritiskom pri maksimalnom optere enju u sklopu testa optere enja fizi kim naporom. Sistolni krvni pritisak pri maksimalnom optere enju fizi kim naporom je bio jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore. Ovaj nalaz je nov u de joj populaciji, ali su sli ni rezultati dobijeni kod odraslih. Naime, kod odraslih je pokazano da je indeks mase leve komore povezan sa sistolnim krvnim pritiskom pri vežbanju (Ren JF i sar. 1985).

Rezultati *Strong heart studije* (Chinali M i sar. 2008) su ukazali da adolescenti sa metaboli kim sindromom imaju smanjen odnos E/A, lako produženo vreme deceleracije, ali bez zna ajne razlike u izovolumetrijskom vremenu relaksacije, što je u saglasnosti sa dobijenim rezultatima. Raniji pedijatrijski izveštaji su opisali promene dijasolne funkcije leve komore kod gojaznih pacijenata (Dhuper S i sar. 2011, Harada K i sar. 2001, Alp H i sar. 2014), dok je sistolna funkcija bila naj eš e normalna (Di Bonito P i sar. 2008). Rezultat ovog rada ukazuje da dijasolna disfunkcija može biti prisutna kod gojaznih pacijenata, ak i pre razvoja jasne hipertenzije.

D) OBJAVLJENI ILI SAOPŠTENI REZULTATI KOJI INE DEO TEZE

Rad u asopisu koji je indeksiran u Science Citation Index–u (SCI) Expanded

1. **Paripovi D**, Ilisi T, Vukomanovi G, Miloševski-Lomi G, Peco-Antic A. Left ventricular mass and diastolic function in obese children and adolescents. *Pediatric Nephrology* 2015; 30:645-52.

E) ZAKLJU AK

Disertacija dr Dušana Paripovi a u potpunosti zadovoljava kriterijume predvi ene zakonom i Statutom Medicinskog fakulteta u pogledu nau nog doprinosa doktorske disertacije.

Ciljevi su precizno definisani, metodologija rada je jasno opisana, rezultati pregledno prikazani, a izvedeni zakljuci su u skladu sa postavljenim ciljevima.

Ovim istraživanjem je pokazano da gojazna deca imaju znake strukturnih i funkcionalnih promena miokarda leve komore pre razvoja jasne hipertenzije. Prepoznavanje negativnog uticaja gojaznosti na kardiovaskularni sistem dece i adolescenata je zna ajan motiv za rano otkrivanje i le enje gojaznosti kako bi se izbegle negativne posledice, odnosno prevremen nastanak hipertenzije i pojava ošte enja ciljnih organa.

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 Dušana Paripovi a pod naslovom:

„UTICAJ INSULINSKE REZISTENCIJE, DISLIPIDEMIJE, OKSIDATIVNOG STRESA I ADIPOKINA NA KRVNI PRITISAK I KARDIOVASKULARNE BOLESTI KOD GOJAZNE DECE I ADOLESCENATA” i odobri njenu javnu odbranu.

Mentor:

Prof. dr Amira Peco-Anti

lanovi komisije:

Prof. dr Mirjana Kostić

Prof. dr Ida Jovanović

Prof. dr Silvija Sajić

Prof. dr Milan Čukić

Prof. dr Jelena Kotur-Stevuljević