

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu od 24.12.2015. godine za ocenu doktorske disertacije pod nazivom „Odre ivanje skora kalcijuma koronarnih arterija kao skrining rane detekcije ishemijske bolesti srca kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom“, kandidata mr sci dr Miodraga Diki a, odre ena je komisija u sastavu:

1. Prof. dr Milan Nedeljkovi – Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Branko Beleslin – Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Ivan Tasi - Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Mentor doktorske disertacije je Prof.dr Aleksandra Aran elovi a komentor Prof. dr Źeljko Markovi .

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom, komentorom i kandidatom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, lanovi komisije Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose slede i

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Odre ivanje skora kalcijuma koronarnih arterija kao skrining rane detekcije ishemijske bolesti srca kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom“ sadrži sedam poglavlja: Uvod, Cilj rada, Metode istraživanja, Rezultati, Diskusija, Zaklju ci i Literatura. Disertacija je napisana na 217 strana, i sadrži 5 slika, 63 tabele i 87 grafikona. U poslednjem poglavlju je iznet pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 273 navoda.

UVOD se sastoji iz deset delova. U prvom delu uvoda opisana je epidemiologija dijabetesa kao i trend pove anja u estalosti dijabetesa u Srbiji kao i u svetu. Pored epidemiologije, sagledana je patofiziologija ateroskleroze u dijabetesu kao i savremeni terapijski pristupi u le enju dijabetesa. Dalje, kandidat detaljno opisuje kardiovaskularnu dijagnostiku kao stratifikaciju rizika u dijabetesu, sagledava funkcionalne i anatomske

tehnike pregleda ateroskleroze u dijabetesu kao i njihovu dijagnostiku vrednost i tačnost. U šestom delu uvoda, pažnja je posvećena određivanju skora kalcijuma koronarnih arterija i studijama koje su se bavile njegovim prognostičkim značajem. Nakon toga, kandidat opisuje i druge CT tehnike dijagnostike ateroskleroze u dijabetesu. Sedmi deo se bavi razlikom funkcionalnih i anatomskih dijagnostičkih tehnika u proceni kardiovaskularnih manifestacija dijabetesa. U sledećem poglavlju kandidat sagledava prognostičku vrednost stresne ehokardiografije, skora kalcijuma koronarnih arterija kao i poređenje skora kalcijuma sa nuklearnim tehnikama. U poslednjem poglavlju kandidat razmatra značaj skrininga asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom u cilju što ranijeg otkrivanja asimptomatske ateroskleroze. Ovakvim detaljnim pristupom kandidat je u potpunosti, koristeći i savremenu literaturu, postavio realnu osnovu svoga istraživanja iz koje su proistekli i sledeći ciljevi.

CILJ RADA je jasno definisan i obuhvata pre svega ranu dijagnostiku ishemijske bolesti srca kod pacijenata sa dijabetesom u ranom stadijumu (stadijum "mekog plaka"), dok bolest nije klinički manifestna; određivanje skora kalcijuma koronarnih arterija kao standard u kliničkom ispitivanju i praćenju bolesnika sa dijabetesom i kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događaja na prvom pregledu i nakon jedne godine od urađenih dijagnostičkih testova kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom.

MATERIJAL i METODE U ovom poglavlju je navedeno da je ispitivanje radjeno na Klinici za Kardiologiju, Klinici za radiologiju i klinici za vaskularnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Ispitanici (ukupno 200) su prema postavljenoj dijagnozi dijabetesa bili podeljeni u dve grupe: kontrolnu, bez dijabetesa (99 ispitanika) i sa dijabetesom (101 ispitanik). Pored toga, detaljno su opisane sve dijagnostičke metode koje su korišćene u ovom radu. Nakon obavljenih svih dijagnostičkih procedura, praćeni su neželjeni kardiovaskularni događaji, najmanje godinu dana od završetka dijagnostike. Za analizu značajnosti razlike korišćena je distribucija frekvencija varijabli koje se prate i analiziraju, univarijantne (Simple t test i ANOVA, Spirmanova i Pirsonova korelaciona analiza, Odd Ratio (OR) i relativni rizik (RR)) i multivarijantne statističke metode (linearna regresiona analiza kao i logistička regresiona analiza; Kaplan-Meier kumulativna verovatnoća preživljavanja i Log Rank test; Cox-ova analiza i R.O.C. kriva Verovatnoća nulte hipoteze manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom.

REZULTATI su prikazani u vidu 63 tabele i 87 grafikona uz propratni tekst, iji sadržaj u potpunosti odgovara sadržaju priloga.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezoao svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga, kandidat je izneo svoje zaključke i hipoteze, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije u skladu sa rezultatima i hipotezama drugih autora koji imaju isti naučni interes. Osnovni doprinos ovog istraživanja predstavlja utvrđivanje značajke kalcijum skora u predikciji neželjenih kardiovaskularnih događaja kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** navedeni su najznačajniji zaključci koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedene su 273 reference koje su citirane vankuverskim stilom.

B. Opis postignutih rezultata

Rezultati ove doktorske disertacije su podeljeni u pet celina: demografske karakteristike ispitanika kao i distribucija ispitanika u odnosu na klasične Framingamske faktore rizika za ishemijsku bolest srca kao i prikaz biohemijskih, inflamatornih parametara kao markera ateroskleroze; primena i poređenje rezultata dobijenih neinvazivnim dijagnostičkim procedurama u ispitivanju asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom i bez dijabetesa; poređenje rezultata skora kalcijuma sa rezultatima ostalih primenjenih neinvazivnih dijagnostičkih procedura kao i odnos skora kalcijuma sa desetogodišnjim rizikom obolevanja od kardiovaskularne bolesti; korelacija rezultata skora kalcijuma sa ostalim primenjenim neinvazivnim dijagnostičkim procedurama; praćenje neželjenih kardiovaskularnih događaja i poređenje njihove pojave sa skorom kalcijuma u ispitivanoj populaciji, koronarnom rezervom protoka i stres ehokardiografskim testom.

U prvoj celini pokazano je da je između grupa ispitanika bez i sa dijabetesom pokazana značajna razlika u indeksu telesne mase, prisustva hipertenzije, prisustva udružene hiperlipidemije, prisustva mikroalbuminurije u korist ispitanika sa dijabetesom. Istovremeno, nije pokazana statistički značajna razlika u biohemijskim parametrima inflamacije, naslednoj predispoziciji za koronarnu bolest kao i u navikama konzumiranja cigareta između ispitivanih grupa. Otkrivena je bila razlika u prosečnoj vrednosti glikemije, koja je izražena kao vrednost glikoziliranog hemoglobina, HbA1c, ali se ovaj rezultat smatra neekvivalentnim, obzirom na parametar po kome su ispitanici podeljeni u grupe- bez i sa dijabetesom.

U drugoj celini kandidat je pokazao da ispitanici sa dijabetesom imaju značajno povišene vrednosti intima-medija kompleksa u odnosu na kontrolnu grupu, kolor duplex ehosonografskim pregledom na nivou zajedničke i unutrašnje karotidne arterije. Takođe je, analizom ehokardiografskih parametara i kinetike leve komore, pokazano da ispitanici sa dijabetesom imaju značajnije patološke vrednosti enddiastolnog i endsistolnog dijametra leve komore, statistički značajni poremećaji kinetike leve komore kao i statistički značajno smanjenu ejeckionu frakciju leve komore, u odnosu na kontrolnu grupu. Kod pacijenata sa dijabetesom značajno je veća uestalost pozitivnog rezultata stres eho testa u odnosu na kontrolnu grupu, kao i ispitanika sa dijabetesom i skorom

kalcijuma ve im od 200 u odnosu na kontrolnu grupu. Pore enjem rezultata koronarne rezerve protoka na nivou prednje descendentne koronarne arterije je dokazano da ispitanici bez dijabetesa imaju zna ajno višu i o uvanu rezervu koronarnog protoka u odnosu na ispitanike sa dijabetesom.

U tre oj i etvrtoj celini je izvršeno pore enje rezultata skora kalcijuma po svakoj koronarnoj aretriji posebno u odnosu na ispitivane grupe kao i ukupan skor kalcijuma u odnosu na ispitivane grupe. Dokazana je statisti ki zna ajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema visini skora kalcijuma u odnosu na pojavu dijabetesa tj. ispitanici sa dijabetesom imaju zna ajno više vrednosti skora kalcijuma u odnosu na kontrolnu grupu. Pore enjem rezultata skora kalcijuma sa ostalim Framingamskim faktorima rizika je pokazano da na više vrednosti skora kalcijuma, u ukupnom uzorku, statisti ki zna ajno uti u muški pol, starost ispitanika, gojaznost i hipertenzija dok se ostali faktori rizika za kardiovaskularnu bolest nisu pokazali statisti ki zna ajnim. Tako e, pokazana je pozitivna korelacija izme u intima-medija kompleksa i skora kalcijuma, stres eho testa i skora kalcijuma a inverzna korelacija izme u koronarne rezerve protoka i skora kalcijuma. Zna ajno je ista i da je dokazana statisti ki zna ajna razlika u pojedina nom skorovima kalcijuma koronarnih arterija kao i u ukupnom skoru kalcijuma u odnosu na pojavu dijabetesa. Pore enjem ispitanika sa skorom kalcijuma iznad 200 i sa umereno visokim i visokim desetogodišnjim rizikom za koronarnu bolest sa ispitanicima sa niskim i umerenim rizikom u odnosu na pojavu neželjenih doga aja nije pokazana statisti ki zna ajna razlika. Istovremeno je kod kalcijum skora nižim od 200 u ukupnom uzorku, pore enjem visokog i niskog rizika za neželjeni doga aj pokazana statisti ki zna ajna razlika. Univarijantnom logisti kom regresionom analizom je dokazan prediktorski zna aj dijabetesa, pola, starosti, gojaznosti i hipertenzije za skor kalcijuma iznad 200, kao i koronarne rezerve protoka za prednju descendentnu arteriju, ekekcione frakcije ispod 50%, pozitivan stres ehokardiografski test, više vrednosti intima-medija kompleksa, stepen rizika i pojave neželjenog doga aja za predikciju skora kalcijuma iznad 200.

U petoj celini je pažnja posve ena analizi skora kalcijuma i pojave neželjenih kardiovaskularnih doga aja. Pokazano je da ispitanici sa dijabetesom i višim skorom kalcijuma imaju eš u pojavu kardiovaskularnih doga aja, a pore enjem grupa bez/sa dijabetesom me usobno je dokazana statisti ki zna ajna razlika u korist grupe sa

dijabetesom za pojavu nestabilne angine pektoris i potrebe za perkutanom koronarnom intervencijom. U toku praenja me u ispitanicima sa neželjenim događajem i dijabetesom, prosečno vreme do pojave događaja je bilo statistički značajno kraće kod ispitanika sa dijabetesom, višim skorom kalcijuma, nižom koronarnom rezervom protoka i pozitivnim stres ehokardiografskim testom. U okviru ove celine su detaljno prikazane Kaplan-Meier krive koje su analizirale pojavu neželjenog događaja kod ukupnog broja ispitanika, prema pojavi dijabetesa, prema skor kalcijuma i pojavi dijabetesa, prema koronarnoj rezervi protoka i pojavi dijabetesa kao i prema skor kalcijuma i koronarnoj rezervi protoka u odnosu na pojavu dijabetesa. Linearna regresiona analiza je pokazala da na rezultat stres ehokardiografskog testa u ukupnom uzorku utiču pol, starost, pojava dijabetesa, nivo HbA1c i pojava mikroalbuminurije dok su prediktori koronarne rezerve protoka bili nivo HbA1c, pojava mikroalbuminurije i skor kalcijuma iznad 200. Kao najjači i prediktori viših vrednosti skora kalcijuma izdvojili su stepen desetogodišnjeg rizika za kardiovaskularnu bolest, više vrednosti intima-medija kompleksa, pozitivan stres eho test i pojava neželjenog događaja. Ista ova pojava je prisutna i u kontrolnoj grupi ispitanika bez dijabetesa. Multivarijantna logistička regresiona analiza je izdvojila muški pol, skor kalcijuma iznad 200, koronarnu rezervu protoka ispod 2, stres eho test i kardiovaskularni rizik kao prediktore za pojavu neželjenog događaja. Cox-ova regresiona analiza je pokazala da prediktorski uticaj na neželjeni događaj u ukupnom uzorku imaju stres ehokardiografski test, skor kalcijuma preko 200 i koronarna rezerva protoka.

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature

Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da postoji značajna razlika u skor kalcijuma koronarnih arterija u odnosu na pojavu dijabetesa. U skladu sa tim, asimptomatski ispitanici sa dijabetesom imaju značajno više skorove kalcijuma u odnosu na ostale ispitanike. Prisustvo dijabetesa nosi veći i rizik za pojavu neželjenih kardiovaskularnih događaja što ukazuje na to da ispitanici sa niskim skorom kalcijuma imaju manji rizik za pojavu neželjenog događaja i dobru stopu preživljavanja. U skladu sa tim, određivanje skora kalcijuma je široko prihvaćena metoda za procenu kardiovaskularnog rizika odnosno surogat marker za skrining koronarne bolesti. U 2010.

godini, predložene su preporuke za procenu kardiovaskularnog rizika ACCF/AHA kod asimptomatskih ispitanika gde dijabetes spada u grupu ispitanika sa srednjim rizikom i uvršten je u klasu IIa nivo dokaza B dok kod osoba sa niskim i srednjim rizikom spada u klasu IIb. Ove preporuke su bazirane na studijama koje su obuhvatile veliki broj ispitanika a iji je zaklju ak da je viši skor kalcijuma povezan sa višom stopom neželjenih doga aja i višim relativnim rizikom. Imaju i u vidu jedan od zaklju aka ovog istraživanja, o igledno je da je u potpunosti u skladu sa literaturnim podacima.

Prisustvo dijabetesa nosi ve i kardiovaskularni rizik a moderne studije su pokazale da ispitanici sa dijabetesom i skorom kalcijuma 0 spadaju u kategoriju nižeg rizika sa nižom stopom neželjenih doga aja i dobrim preživljavanjem, što je u skladu sa rezultatima ove studije. Pore enjem rezultata UKPDS-United Kingdom Prospective Diabetes Study Risk Score studije, skor kalcijuma je pokazao zna ajnu superiornost u odnosu na Framingamski skor što je pokazano i ovom istraživanju. Tako e je, u svetskim studijama, pokazano da skor kalcijuma proporcionalno pove ava pojavu neželjenih doga aja od 0-18% kada skor kalcijuma raste od 100-1000 Agatston-ovih jedinica. Pore enjem ispitanika sa dijabetesom u ovoj studiji sa skorom kalcijuma iznad 400 Agatston-ovih jedinica u odnosu na ispitanike sa nižim vrednostima Agatston-ovih jedinica a u odnosu na neželjeni doga aj, pokazan je relativni rizik od 20,04%. Time je dobijen relativni rizik ve i u odnosu na vrednost prikazanu u dostupnoj svetskoj literaturi. Važno je pomenuti i PREDICT studiju, prospektivnu, koja je bila dizajnirana da tako e proceni prediktivnu mo skora kalcijuma kao i klasi nih, metaboli kih i inflamatornih faktora rizika pri emu su pacijenti u studiji pra eni 4 godine. Dokazano je da je dupliranje skora kalcijuma bilo povezano sa pove anjem rizika za 32%. I u okviru rezultata ove teze su, osim skora kalcijuma, analizirani i Framingamski, metaboli ki i inflamatorni faktori rizika. Cox-ov regresioni model je dao zna ajnu prediktivnu mo skoru kalcijuma u odnosu na ostale pomenute faktore rizika, što je u skladu sa pomenutom PREDICT studijom. Važno je tako e pomenuti i studiju koja je poredila skor kalcijuma i vrednosti intima-medija kompleksa kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom i koja je pokazala da su prediktori za više vrednosti skora kalcijuma više vrednosti intima-medija kompleksa. Rezultati ove doktorske disertacije su u skladu sa prethodnim ali su se uz vrednost intima-medija kompleksa izdvojili muški pol, starost iznad 60 god, indeks telesne mase

iznad 25, hipertenzija, koronarna rezerva protoka ispod 2, ejekciona frakcija leve komore ispod 50% i pozitivan stres ehokardiografski test kao univarijantni prediktori višeg skora kalcijuma. Jedna od najvećih studija MESA koja je pratila progresiju koronarnog kalcijuma i njen uticaj na pojavu neželjenog događaja je pokazala da je skor kalcijuma najviši u grupi muškaraca sa dijabetesom a neželjeni događaji najčešći.

Za razliku od svih pomenutih i mnogih drugih istraživanja (u tezi 273 navoda iz literature) koja su se bavila ispitivanjem uticaja koronarnog kalcijuma i klasičnih Framingamskih, metaboličkih i inflamatornih faktora rizika za kardiovaskularnu bolest, ova studija osim pomenutih faktora objedinjuje i prediktorsku moć drugih neinvazivnih dijagnostičkih kardiovaskularnih markera ateroskleroze.

U rezultatima ove studije je pokazano da osim skora kalcijuma, veći i rizik za pojavu neželjenih kardiovaskularnih događaja nose i pozitivan stres ehokardiografski test i niža koronarna rezerva protoka, što je u skladu sa brojnim objavljenim svetskim studijama.

D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo teze:

1. **Dikić M**, Tesić M, Marković Z, Giga V, Djordjević-Dikić A, Stepanović J, Beleslin B, Jovanović I, Mladenović A, Seferović J, Ostojić M, Arandjelović A. Prognostic value of calcium score and coronary flow velocity reserve in asymptomatic diabetic patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015 Sep 4;13:41. doi: 10.1186/s12947-015-0035-2.

E. ZAKLJUČAK (Obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Doktorska disertacija „Određivanje skora kalcijuma koronarnih arterija kao skrining rane detekcije ishemijske bolesti srca kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom“, kandidata mr sci dr Miodraga Dikića, predstavlja originalni naučni doprinos. Ova studija je pokazala da ispitanici sa dijabetesom, bez obzira na odsustvo kardiovaskularnih smetnji i dokazano prisustvo koronarne bolesti, nose značajno veći rizik za viši nivo skora kalcijuma, značajno više imaju niže vrednosti koronarne vrednosti protoka i više pozitivan ehokardiografski test kao i više vrednosti intima-medija kompleksa i oštećenu dijastolnu i sistolnu funkciju leve komore bez obzira na odsustvo tegoba. Veliki naučni i stručni značaj rezultata ove studija proizilazi iz činjenice da i vrednost skora kalcijuma sa jedne strane odnosno koronarne rezerve protoka sa druge, pružaju nezavisne i komplementarne prognostičke informacije kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom. U skladu sa tim, primena ova dva testa je omogućila izdvajanje pacijenata sa povišenim rizikom koji su imali najviše koristi od primene intenzivnih mera prevencije- redukovanje faktora rizika na najmanju moguću meru i blagovremeno sprovođenje odgovarajućih terapijskih procedura u cilju redukcije neželjenih kardiovaskularnih događaja i poboljšanja kvaliteta života.

F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom „Određivanje skora kalcijuma koronarnih arterija kao skrining rane detekcije ishemijske bolesti srca kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom“, kandidata mr sci dr Miodraga Dikića, po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima ispunjava sve kriterijume dobro napisanog naučnog rada pa Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučnom veće u Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom „Određivanje skora kalcijuma koronarnih arterija kao skrining rane detekcije ishemijske bolesti srca kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom“, kandidata mr sci dr Miodraga Dikića i odobri javnu odbranu.

Mentor:

Prof. dr Aleksandra Aranđelović

Komentor:

Prof. dr Željko Marković

Članovi Komisije

Prof. dr Milan Nedeljković

Prof. dr Branko Beleslin

Prof. dr Ivan Tasić

Beograd, 10. februar 2016. godine