

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uloga polnih steroida u infarktu miokarda kod muškaraca starijih od 40 godina“

kandidata Mr sci. med. dr Branka Barać, zaposlenog u Institutu za reumatologiju Klinici za reumatologiju u Beogradu. Mentor je Prof. dr Svetlana Vujović, a komentor Prof. dr Zorana Vasiljević Pokrajčić

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Srđan Popović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr. Siniša Pavlović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Zoran Hajduković, profesor Medicinskog fakulteta VMA

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Branka Baraća napisana je na ukupno 92-e strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 7 tabela i 6 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodnom** delu definisano je šta je to tetosteron, jasno objašnjena njegova sinteza, metabolizam kao i način delovanja, sa posebnim osvrtom na kontrolu biosinteze i samu sintezu tetosterona u tetstisima. Kroz metabolizam androgena i njihov transport naglašena je i uloga seks hormon vezujućeg globulina (SHBG), ne samo kao transportnog već kao hormona koji ima dejstvo preko sopstvenih receptora. Naročito je istaknut efekat tetosterona

na kardiovaskularne bolesti i lipidni status, uz prikaz i pojedinih animalnih modela. Navedena su i dosadašnja saznanja o efektu testosterona na bolesti arterija.

Ciljevi rada su precizno definisani. Namjera je bila da se dokaže da muškarci stariji od 40 godina sa AIM-a imaju niže koncentracije endogenog testosterona od zdrave muške populacije iste životne dobi, kao i da se uporede vrednosti endogenog testosterona u samom infarktu miokarda sa vrednostima endogenog testosterona nakon 6 meseci praćena kod iste grupe ispitanika. Ispitivana je ipovezanost nivoa endogenog testosterona sa faktorima rizika za KVB kod muškaraca starijih od 40 godina u AIM, sa posebnim osvrtom na ApoB/ApoA1 količnik kao nezavisni faktor rizika

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o kao prospektivnoj studiji. Ispitivanja, kao i regrutacija pacijenata vršena su u Klinici za endokrinologiju dijabetes i bolesti metabolizma u Kliničkom centru Srbije, kao i u Klinici za kardiologiju Urgentnog centara, (Koronarna jedinica), laboratorijska ispitivanja su obavljena u Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije. Pacijenti su podeljeni u IV grupe: I grupu čini 80 muškarca životne dobi od 40-80 godina sa AIM. II grupu (podgrupa grupe I) čini 35 muškarac životne dobi od 40-80 godina kojima su analize rađene 6 meseci nakon AIM. III kontrolnu grupu čini 20 zdravih muškarca životne dobi od 40-80 god. IV grupu (podgrupa grupe I) čini 5 muškarca kod kojih je nastupio letalan ishod u periodu praćenja od 6 meseci. navedeno je i da su sve grupe homogene po pitanju indeksa telesne mase i godina starosti, a da je totalno ishemijsko vreme u prvoj grupi ispitanika bilo kraće od 12 sati. Svim ispitanicima izvašena je krv za : osnovne biohemijske analize i faktore inflamacije: SE, CRP, IL-6, IL-1, TNF- α . Urađen je i lipidni profil: ukupni holesterol, trigliceridi, lipoproteini male gustine (LDL), lipoproteini velike gustine (HDL), lipoprotein a (Lp(a)), apolipoprotein A-1 (ApoA1), apolipoprotein B. Pored toga ispitanicima je uzeta krv i za Troponin I, PSA, a od hormonskih analiza urađen je testosteron, seks hormon vezujući globulin (SHBG) i 25OHD3. Hormonske i biohemijske vrednosti merene su neposredno u AIM (za prvu grupu ispitanika), kao i šest meseci nakon otpusta (za drugu grupu ispitanika). Svi ispitanici su neposredno upoznati sa načinom i metodologijom testiranja i dobrovoljno su bili uključeni u ispitivanja.

Rrezultati su opisani detaljno i jasno, predstavljeni tabelarno i u formi grafikona.

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 i direktno se odnose na postavljene hipoteze i ciljeve rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 94 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Poređenjem vrednosti testosterona pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i vrednosti kontrolne grupe dobijena je visoko statistički značajan razlika. Vrednosti testosterona kod pacijenta sa AIM bile su visoko statistički značajno niže nego vrednosti testosterona u zdravoj populaciji $p < 0.001$. Obe grupe bile su homogene po pitanju starosti i BMI-a. Takođe poređenjem vrednosti testosterona kod pacijenata 6 meseci posle AIM (grupa 2) sa vrednostima kontrolne grupe takođe je dobijena visoko statistički značajna razlika. Vrednosti kod testosterona kod pacijenata 6 meseci nakon AIM bila je visoko statistički značajno manja u odnosu na kontrolnu grupu, $p < 0.001$. Za vrednosti testosterona kod pacijenata u AIM i 6 meseci nakon AIM nije dobijena statistički značajna razlika $p > 0.05$. Poređenjem vrednosti količnika ApoB/ApoA1 kod pacijenata sa AIM i nakon 6 meseci i vrednosti količnika ApoB/ApoA1 u kontrolnoj grupi dobijena je statistički značajna razlika. Vrednosti količnika bile su statistički značajno veće u kontrolnoj grupi. Poređenjem vrednosti količnika ApoB/ApoA1 u grupi preživelih i onih sa letalnim ishodom nije dobijena statistički značajna razlika. Poređenjem vrednosti parametara pacijenta iz prve grupe (u AIM) sa vrednostima parametara nakon 6 meseci dobijene su sledeće vrednosti: za vrednosti testosterona kako je ranije navedeno nije dobijena statistički značajna razlika u trenutku AIM, u odnosu na vrednosti 6 meseci kasnije kod istih pacijenta (grupa 2) $p > 0.05$. Za vrednosti ukupnog PSA dobijena je statistički značajno veća vrednost u AIM (grupa 1) u odnosu na vrednosti 6 meseci nakon AIM (grupa 2) $p < 0.05$. Pored toga za vrednosti NTpro BNP-a dobijene su visoko statistički veće vrednosti u AIM (grupa 1) u odnosu na vrednosti 6 meseci nakon AIM (grupa 2) $p < 0.001$. nakon 6 meseci praćenja dokazane su statistički značajno više vrednosti za holesterol, LDL i ApoB dobijen su u AIM (grupa 1) u odnosu na period 6 meseci nakon AIM (grupa 2) $p < 0.05$. Poređenjem parametara bolesnika koji su preživeli AIM (grupa 1) i onih koji su nažalost egzistirali (grupa 4), dobijene su statistički značajno više vrednosti slobodnog testosterona u grupi preživelih $p < 0.05$. Nasuprot tome kod pacijenata koji su umrli

u periodu praćenja statistički značajno $p < 0.05$, bile veće vrednosti tPSA. Rašene su i korelacije vrednosti koncentracije endogenog tetstosterona sa kompletnim lipidnim profilom i sa posebnim osvrtom na količnik ApoB/apoA1, kao jedan od najačih nezavisnih faktora rizika za AIM. Pored dokazana je i stistički značajna pozitivna korelacija između količnika ApoB/ApoA1 i holesterola, LDL-a, Lp(a) i troponina I. Pored toga dobijena je visoko statistički značajna pozitivna korelacija između koncentracije endogenog testosterona i globulina koji vezuje polne hormone (SHBG) $p < 0.001$ kod pacijena sa AIM

Statistički značajna negativna korelacija dobijena je između vrednosti ukupnog i slobodnog testosterona i vrednosti ukupog PSA kod bolesnika sa AIM (grupa 1) $p < 0.05$.,

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Mnoge velike studije sa velikim brojem ispitanica pokušavale su i donekle uspele da daju odgovor o ulozi polnih hormona i njihovom uticaju na kardiovaskularni sistem kod žena, ali kod muškaraca to uglavnom nije bio slučaj. Upravo zbog toga, a posebno zbog dijametralno različitih rezultata dobijenih na animalnim modelima i nekim manjim studijama, u poslednjih 10 godina sve veća pažnja se poklanja ulozi polnih hormona u prevenciji, lečenju i uzrokovanju KVB I AIM kod muškaraca. U poslednjih nekoliko godina nekoliko studija, ispitivanja, kao i prikaza slučajeva (Christou 2016.) bavila su se povećanim rizikom za nastanak AIM kod muškaraca koji su primal inekcionu terapiju testosteronom. Tako je u studiji Laytona i saradnika publikovanoj 2018 godine, na 2898 pacijenata sa koronarnim događajem dokazan povećan rizik za AIM, CVI I nestabilnu angina pectoris kod bolesnika koji su neposredno pre toga bili tertirani injekcijama T. Ono što je odvek izazivalo kontroverze kada je nivo tetstosterona u pitanju jesu u stvari odgovarajuće, “normalne”, vrednsoti nivoa tetsosterona u zavisnosti od životne dobi. Izbegavanjem suprafizioloških doza i održavanjem fiziološkog balansa izbegavaju se potencijalno neželjeni efekti tetsosterona. Upravo zato poslednjih godina sprovedena je jedna od najvećih studija, retrospektivna kohortna studija Li H I saradnika, gde je na 200000 ispitanika poređen efekat terapije tetsosteronom na nastanak AIM u odnosu na 200000 hipogonadnih bolesnika koji nisu dobijali terapiju testosteronom u period od godinu dana I nije dobijena asocijacija između terapije tetsosteronom I AIM (LI H I et al.2017). U prilog pozitivnog efekta supstitione terapije testosteronom kod hipogonadnih muškaraca govori i velika kohorta Chetthama CT i saradnika, gde je na 8808 ispitanika dokazan mnaji rizik za nastanak AIM u period praćenja od 3.4 godine.(Cheetham 2017).

Ono što je ovu studiju razlikovalo od skorašnjih ispitivanja jeste to što je praćen nivo testosterona i posle 6 meseci kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i poređen sa zdravom populacijom, grupom koja je bila homogenom po pitanju godina i indeksa telesne mase. Dobijene vrednosti govore o visoko statistički značajno nižim vrednostima testosterona kako u ishemiskom vremenu od 12 od nastanka AIM tako i nakon 6 meseci posle akutne faze u odnosu na zdravu kontrolnu grupu. Posebna pažnja u ovom radu posvećena je koncentracijama apolipoproteina: ApoA-I i ApoB, njihovom količniku kao i njihovim korelacijama sa nivoima endogenog testosterona, upravo zato jer slična poređenja nisu rađena do sada ni u jednoj poznatoj studiji. Uloga ApoA-I, ApoB kao i njihovog količnika u nastanku KVB i AIM, poznata je iz velikih studija kao što su AMORIS , INTERHART i MONICA/CORA. Ono što je po prvi put pokazano u ovom ispitivanju je, iako ne statistički značajna ali jasna negativna korelacija koncentracije endogenog testosterona i količnika ApoB/ApoA-I, kao najjačeg nezavisnog rizik faktora za nastanak KVB i AIM. U prilog pozitivnog efekta testosterona na količnik ApoB/ApoA1 govori i visoko statistički značajna razlika između količnika ApoB/ApoA1 u AIM i nakon 6 meseci u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom. Pored toga dokazana je i visoko statistički značajna pozitivna korelacija količnika ApoB/ApoA1 sa vrednostima holesterola i LDL-a kao i statistički značajna pozitivna korelacija sa vrednostima Lp(a) i Troponinom I u grupi bolesnika sa AIM, što samo potvrđuje poveznost visokih vrednosti navedenog količnika i lipidnih faktora rizika za novonastali AIM.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Branko Barać, Sanja Stanković, Milika Ašanin, Zorana Vasiljević-Pokrajčić, Svetlana Vujović. Correlation of testosterone level and lipid profile with special focus on apolipoprotein B and apolipoprotein A-I ratio, as independent risk factors in men with acute myocardial infarction older than 40 years. VSP 2018 in print

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

1. Doktorska disertacija „Uloga polnih steroida u infarktu miokarda kod muškaraca starijih od 40 godina“ dr Branka Baraća, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uloge testosterona na faktore rizika za KVB i novonastali AIM. Ono što predstavlja poseban naučni doprinos jeste to da je dokazano da muškarci stariji od 40 godina u AIM imaju visoko statistički značajno niže koncentracije endogenog testosterona u odnosu na zdravu mušku populaciju iste dobi kao i da koncentracija testosterona neposredno posle AIM

zadržava niže vrednosti i u periodu rehabilitacije u trajanju od 6 meseci u odnosu na zdravu mušku populaciju stariju od 40 god, čime se otvara pitanje hronične hipotestosteronemije kao novog nezavisnog faktora rizika za nastavak AIM kod muškaraca. Pored toga po prvi put u nekom istraživanju dokazana je, iako ne statistički značajna, jasno negativna korelacija nivoa endogenog i slobodnog testosterona i količnika ApoB/ApoA-I, kao jednog od najjačih indikatora za nastanak fatalnog infarkta miokarda. Upravo ova negativna korelacija testosterona i najznačajnijeg faktora rizika, otvara pitanje o ulozi supstitucione androgene terapije u prevenciji nastanka KVB i AIM i moguću ulogu testosterona u regulaciji i kontroli metabolizma i faktora rizika kod muškaraca starijih od 40 godina. 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 Branka Baraća i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 28.06.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Srđan Popović

Prof. dr Siniša Pavlović

Prof. dr Zoran Hajduković

Mentor:

Prof. dr Svetlana Vujović

Komentor:

Prof. dr Zorana Vasiljević Pokrajčić
