

## NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu od 24.06.2019. godine za ocenu doktorske disertacije pod nazivom „Ispitivanje efekta akutne hiperglikemije na funkciju miokarda u pacijenata sa dijabetesom“, kandidata mr sci. med. dr Jelene Bogdanović, određena je komisija u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandra Jotić – Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Goran Stanković – Klinika za kardiologiju KCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu i
3. Prof. dr Aleksandar Đukić – Centar za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KC Kragujevac, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu.

Članovi Komisije su detaljno proučili priloženu doktorsku disertaciju i podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

### I Z V E Š T A J

#### A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija kandidata mr sci. med. dr Jelene Bogdanović „Ispitivanje efekta akutne hiperglikemije na funkciju miokarda u pacijenata sa dijabetesom“ napisana je na 110 strana uključujući i literaturu kao i 33 priloga, od čega 10 slika, jedan dijagram, 12 tabela i 10 grafikona. Doktorska disertacija je podeljena na sledeća poglavlja: uvod, problemi (ograničenja) istraživanja, hipoteza i ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. Disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o Komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

Doktorska disertacija mr sci. med. dr Jelene Bogdanović rezultat je rada kandidata na ispitivanju uticaja akutne hiperglikemije na miokardnu funkciju u bolesnika sa dijabetesom. Ispitivanja u okviru ove doktorske disertacije su zasnovana na prethodnim saznanjima malobrojnih pretkliničkih i kliničkih studija da akutna hiperglikemija, slično hroničnoj hiperglikemiji, povećava rizik za razvoj kardiovaskularnih oboljenja. Znanja o uticaju hronične hiperglikemije na srce su značajno porasla, ali se malo zna o uticaju akutne hiperglikemije *per se* na srčanu funkciju. Upravo zbog toga je u radu, u bolesnika sa dijabetesom i lošom metaboličkom regulacijom sa akutnom hiperglikemijom i očuvanom ejakcionom frakcijom, kod kojih još uvek nisu razvijene mikro- i makrovaskularne komplikacije analiziran uticaj akutne

hiperglikemije, *per se*, na promene na različitim regijama srca, na ventrikularnom endokardu, srednjem sloju miokarda i epikardu.

Osnovna karakteristika ove doktorske disertacije je da je kandidat ovladao najnovijim saznanjima, istovremeno ukazujući i na nova, do sada neobjavljena saznanja o uticaju ataka akutne hiperglikemije na miokardnu sistolnu i dijasolnu funkciju. Savremenim metodološkim pristupima i primenom konvencionalne i dvodimenzionalne ehokardiografije dokazane su rane, subkliničke promene na različitim regijama srca do kojih dovodi akutna hiperglikemija. Dobijeni rezultati ove doktorske disertacije pružaju osnovu za dalja izučavanja poremećaja mehanike leve komore pri akutnoj hiperglikemiji, a u cilju iznalaženja novih postupaka tokom lečenja bolesnika, kako u intenzivnoj nezi, tako i na daljim kontrolama nakon otpusta iz bolnice, jer se adekvatnom, ranom intervencijom može sprečiti pojava težih komplikacija.

U poglavlju **Uvod**, pregledno su navedeni podaci drugih autora koji predstavljaju osnovu za ispitivanja u okviru ove doktorske disertacije.

Posle uvodnih napomena o celini problema, u prvom podpoglavlju Uvoda su jasno izloženi epidemiološki podaci o dijabetesu, navedena je povezanost dijabetesa i pojave kardiovaskularnih bolesti (KVB). Vrlo sistematizovano su izloženi patogenetski mehanizmi oštećenja tkiva hiperglikemijom sa posebnim osvrtom na patogenetske mehanizme miokardne disfunkcije kod hiperglikemije.

U drugom podpoglavlju Uvoda definisan je pojam akutne hiperglikemije, detaljno su izloženi podaci o akutnoj hiperglikemiji i njenom značaju u razvoju KVB, kao i o efektu akutne hiperglikemije na vaskularno oštećenje. Takođe je, u ovom podpoglavlju, iscrpno i sistematizovano prikazan uticaj akutne hiperglikemije na miokardno oštećenje. Detaljno su opisani metabolizam miokarda u zdravom srcu i patogenetski mehanizmi miokardne disfunkcije kod akutne hiperglikemije.

Na osnovu podataka detaljno opisanih u Uvodu, formulisan je **cilj rada** u ovoj doktorskoj disertaciji, naveden u odgovarajućem poglavlju. Polazeći od saznanja da uticaj akutne hiperglikemije na miokard do sada nije posebno istraživan, a da su malobrojna izvršena istraživanja uglavnom sprovedena na animalnim modelima, a zbog mogućeg neslaganja zapaženih promena u humanoj srčanoj insuficijenciji u bolesnika sa dijabetesom (koji su rezultat duže izloženosti „dijabetsoj sredini“, težini i trajanju bolesti i komorbiditetima), u radu je analiziran uticaj akutne hiperglikemije na globalnu i regionalnu funkciju miokarda kod asimptomatskih, normotenzivnih bolesnika sa dijabetesom tip 1 i tip 2, odnosno kod osoba kod kojih još uvek nisu razvijene mikro- i makrovaskularne komplikacije.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja efekta akutne hiperglikemije na ultrazvučne karakteristike miokardne funkcije u bolesnika sa dijabetesom. Takođe je cilj rada bio da se utvrdi stepen i reverzibilnost uočenih miokardnih promena nakon uspostavljanja euglikemije u bolesnika sa dijabetesom, tj. nakon 72 sata, kao i nakon tri meseca praćenja.

Saglasno cilju rada i izvedenim zadacima, u ovoj doktorskoj disertaciji je primenjen veliki broj složenih istraživačkih pristupa, detaljno objašnjenih u poglavlju **Materijal i metode**.

Radi sprovođenja istraživanja u okviru ove doktorske disertacije u ispitivanje je uključeno 67 bolesnika oba pola (45 muškaraca i 22 žene), starosti 18-65 godina. U istraživanje su uključeni

bolesnici sa poznatom šećernom bolesti (32 bolesnika), kao i oni sa novootkrivenim dijabetesom (35 bolesnika) čija je prva prezentacija akutna hiperglikemija, koji nemaju prethodno poznate ili novodijagnostikovane KVB ili su na terapiji za KVB ili hipertenziju; bez poznatih ili novo dijagnostikovanih mikro- ili makrovaskularnih dijabetesnih komplikacija (*Grupa A*). Iz istraživanja su isključeni bolesnici mlađi od 18 godina i stariji od 65 godina, bolesnici koji su imali akutni infarkt miokarda (AMI), bolesnici sa nestabilnom anginom pektorisa, atrijskom fibrilacijom ili iregularnim ritmom na EKG, kongestivnom srčanom insuficijencijom, bolesnici sa novom nekontrolisanom hipertenzijom (krvni pritisak veći od 180/110 mmHg), bolesnici sa opstruktivnim bolestima pluća, insuficijencijom jetre ili bubrega, akutnim ili hroničnim infekcijama, bolesnici sa ketoacidozom, oni koji su lečeni kortikosteroidnim ili imunosupresivnim lekovima, kao i bolesnici sa pankreatitisom i metastatskom malignom bolesti. Prvu kontrolnu grupu (*Grupa B*) činilo je 20 pažljivo izabranih ispitanika koji boluju od dijabetesa (10 muškaraca i 10 žena), a koji su imali zadovoljavajuću glikoregulaciju i u momentu pregleda su bili euglikemični i koji su bili bez poznatih mikro ili makrovaskularnih komplikacija dijabetesa. Drugu kontrolnu grupu (*Grupa C*) je činilo 20 zdravih dobrovoljaca (8 muškaraca i 12 žena).

Iscrpno i detaljno je opisan plan istraživanja: Anamnestičkim razgovorom dobijeni su podaci o postojanju dijabetes melitusa kod ispitanika, o eventualnom sprovođenju dijete, o korišćenju oralne antidijabetske terapije i/ili insulinske terapije, osnovni podaci o pacijentu i određeni antropometrijski parametri (visina, težina, obim struka), BMI. Vrlo detaljno je opisan ehokardiografski pregled. Svim ispitanicima, kojima je na prijemu u bolnicu utvrđeno ehokardiografskim pregledom da imaju normalnu ejectionu frakciju, po prijemu u odeljenje intenzivne jedinice su uzeti uzorci krvi za određivanje biohemijskih analiza, parametara lipidnog statusa i determinanti miokardne funkcije. Sve navedene analize urađene su u Klinici za kardiologiju KCS i Centru za biohemiju KCS, što je detaljno opisano u poglavlju Materijal i metode. Svi bolesnici su, u toku hospitalizacije, bili podvrgnuti istim terapijskim merama do uspostavljanja euglikemije kada su sva testiranja ponovljena. Bolesnici su praćeni tri meseca kada su im sve analize ponovljene.

U poglavlju **Rezultati** kandidat dr Jelena Bogdanović je jasno, pregledno i dokumentovano iznela rezultate svojih istraživanja onim redom kojim su postavljene istraživački zadaci u doktorskoj disertaciji (videti poglavlje B ovog Izveštaja).

U tekstu poglavlja **Diskusija** dobijeni rezultati su sistematski osvetljeni iz aspekta relevantnih saznanja iz literature i jasno su iznesene pretpostavke o njihovom značaju za nastanak promena u sistolnoj i diastolnoj funkciji miokarda pri akutnoj hiperglikemiji.

Na kraju su u poglavlju **Zaključci** precizno formulisani sledeći zaključci doktorske disertacije koji proističu iz dobijenih rezultata, a navedeni su ponovo odgovarajućim redom kojim su proistekli iz ciljeva i zadataka i utvrđenih rezultata:

1. U asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom postoji istovremeno i poremećaj metabolizma lipida koji se normalizuje nakon primene insulinske terapije, izuzev nivoa HDL holesterola.

2. Akutna hiperglikemija u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom ne dovodi do poremećaja nivoa biohemijskih determinanti miokardne funkcije.
3. U svih asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom postoji poremećaj dijastolne funkcije nezavisno od nivoa glikemije. U bolesnika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom, kao i u dijabetesnih bolesnika sa euglikemijom značajno je niža brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli (E talas), kao i mitralni odnos E/A u poređenju sa zdravima, dok nije bilo razlike u ostalim konvencionalnim ehokardiografskim parametrima.
4. U asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom zabeležene niže vrednosti E i mitralnog odnosa E/A ostaju nepromenjene nakon 72h kada je postignuta euglikemija, ali i nakon tri meseca praćenja.
5. Iako nije bilo značajnih razlika u transmitralnom deceleracionom vremenu u svim ispitivanim grupama, utvrđeno je da je u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom transmitralno deceleraciono vreme značajno kraće nakon uspostavljanja euglikemije sugerišući da promene u dijastolnom punjenju leve komore mogu biti jedna od posledica akutne hiperglikemije.
6. Akutna hiperglikemija u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom ima nepovoljne učinke na sistolnu funkciju i mehaniku leve komore, procenjenu dvodimenzionalnom „speckle-tracking“ ehokardiografijom.
7. U uslovima akutne hiperglikemije u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom dolazi do značajnog sniženja globalnog longitudinalnog strain-a.
8. U asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom uočen je nepovoljan efekat akutne hiperglikemije na peak sistolni longitudinalni strain u sva tri sloja miokarda (endokard, srednji sloj i epikard).
9. U asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom akutna hiperglikemija dovodi do poremećaja peak sistolnog cirkumferentnog strain-a na nivou mitralne valvule (baze) i to u sva tri sloja miokarda, na nivou papilarnog mišića samo na nivou epikarda, dok nije bilo promena na nivou vrha srca.
10. Uočen nepovoljan efekat akutne hiperglikemije na sistolnu funkciju miokarda u asimptomatskih dijabetesnih bolesnika održava se i 3 meseca nakon uspostavljanja optimalne glikoregulacije.
11. U asimptomatskih dijabetesnih bolesnika akutna hiperglikemija značajno pozitivno korelira samo sa transmitralnim E/A odnosom, dok nije bilo korelacije sa drugim parametrima dijastolne funkcije leve komore.
12. U asimptomatskih dijabetesnih bolesnika akutna hiperglikemija značajno pozitivno korelira sa globalnim i peak longitudinalnim strain-om, dok sa cirkumferentnim strain-om ova korelacija je uočena samo na bazalnom nivou leve komore.
13. Brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli (E talas) značajno negativno korelira sa globalnim longitudinalnim strain-om, dok transmitralno deceleraciono vreme

značajno pozitivno korelira i sa globalnim i sa peak longitudinalnim strain-om u asimptomatskih dijabetesnih bolesnika sa akutnom hiperglikemijom.

14. U asimptomatskih dijabetesnih bolesnika sa akutnom hiperglikemijom vrednosti peak cirkumferentnog strain-a na nivou vrha srca značajno koreliraju sa debljinom intraventrikularnog septuma, kao i sa brzinom protoka preko mitralnog ušća merenog u ranoj dijastoli (E talas) i E/A odnosom, dok vrednosti peak cirkumferentnog strain-a na bazalnom nivou srca koreliraju sa brzinom protoka preko mitralnog ušća merenog u ranoj dijastoli (E talas), ali i sa E/e' odnosom.

U celini, dobijeni rezultati pokazuju da akutna hiperglikemija u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i očuvanom ejakcionom frakcijom ima značajne negativne učinke na sistolnu mehaniku miokarda leve komore prvenstveno smanjenjem globalnog longitudinalnog strain-a, peak sistolnog longitudinalnog strain-a (na Endo, Mid i Epi slojevima) i peak cirkumferentnog strain-a (na sva tri sloja na bazi leve komore). Opažene promene u funkciji sistole leve komore nisu bile reverzibilne ni nakon kratkotrajnog (72h), ali ni nakon dugotrajnog (3 meseca) uspostavljanja i održavanja dobre metaboličke kontrole dijabetesa.

U poglavlju **Literatura** naveden je značajan broj od 178 referenci koje su u neposrednoj vezi sa problematikom kojom se bavi ova doktorska disertacija.

## **B. Kratak opis postignutih rezultata**

U prvom delu rezultata detaljno su prikazane osnovne karakteristike ispitanika na prijemu. Od uključenih 107 ispitanika, 67 je na prijemu u bolnicu imalo akutnu hiperglikemiju, 20 ispitanika je bilo sa dobro regulisanim dijabetes melitusom i 20 zdravih ispitanika. Među ispitanicima nije postojala razlika u polnoj zastupljenosti, starosti, telesnoj težini i BMI. Proporcija pacijenata sa tipom 1 dijabetesa i trajanje dijabetesa su bili slični između grupe A i grupe B, nije bilo statistički značajne razlike. Na prijemu je polovina pacijenata u grupi A bila bez terapije, 1/3 je uzimala oralnu antidijabetesnu terapiju, dok su ostali bili na terapiji insulinom.

U drugom delu rezultata ove doktorske disertacije prikazana je analiza laboratorijskih parametara na prijemu u bolnicu. Analizom između vrednosti glikemije i HbA1c između poređenih grupa na prijemu u bolnicu nije utvrđena statistički značajna razlika. Vrednosti HbA1c su se značajno snizile nakon tri meseca u grupi A. Vrednosti LDL holesterola se nisu značajno razlikovale između grupa. Pokazana je statistički značajna razlika između grupe A i grupe C u vrednosti HDL holesterola. Koncentracija HDL holesterola bila je viša u grupi B, ali ne statistički značajna u poređenju sa grupom A. Nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa B i C. Post hoc testom pokazana je statistički značajna razlika u vrednosti triglicerida između grupe A i grupe C, a više vrednosti triglicerida zabeležene su u grupi A. Nema statističke značajnosti između grupe A i grupe B, kao ni grupe B i grupe C. Vrednosti CK MB i pro BNP se nisu statistički razlikovale između grupa. Na drugoj i trećoj kontroli analizom ukupnog i LDL holesterola nađene su znatno niže vrednosti u odnosu na prvo merenje. Vrednosti HDL holesterola koje su na prvom merenju bile značajno niže u grupi A u odnosu na grupe B i C,

ostale su nepromenjene na drugoj i trećoj kontroli. Vrednosti triglicerida u grupi A su se značajno smanjile pri prvoj kontroli i ostaju nepromenjene na drugoj kontroli. Nivoi troponina i pro BNP bile su slične u sve tri grupe pri prvom merenju, a značajno sniženje beleži se u prvoj i drugoj kontroli u grupi A.

U trećem delu ovog poglavlja detaljno je prikazana analiza konvencionalnih ehokardiografskih parametara u posmatranim grupama na prijemu u bolnicu. Debljina interventrikularnog septuma nije se statistički značajno razlikovala između poređenih grupa ispitanika. Volumen leve komore i indeks volumena leve pretkomore nisu se statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa. Analizom dijasolne funkcije utvrđena je niža brzina protoka preko mitralnog ušća u ranoj dijasoli i niži mitralni odnos E/A u grupi A i B u odnosu na grupu C. Transmitralno deceleraciono vreme bilo je slično među ispitivanim grupama. Mitralni odnos E/e' viši je u grupi A u odnosu na grupu B i C, ali nije statistički značajan.

U četvrtom poglavlju prikazana je dvodimenzionalna speckle tracking analiza leve komore pri prijemu u bolnicu. U tom smislu pokazano je da se globalni longitudinalni strain značajno statistički razlikovao između grupa, najviša vrednost zabeležena je u grupi C. Post hoc analizom ustanovljena je statistički značajna razlika između grupe A i C, dok između grupe A i B kao i grupe B i C nije bilo statistički značajne razlike. Istovremeno analizom parametara globalnog cirkumferentnog strain-a nije pokazana statistički značajna razlika između grupa. Post hoc analizom vrednosti peak sistolnog longitudinalnog strain-a na srednjem sloju miokarda ustanovljena je statistički značajna razlika između grupe A i grupe C, dok nije bilo statistički značajne razlike između grupa A i B, kao i B i C. Analizom peak sistolnog longitudinalnog strain-a na epikardu zabeležena je statistički značajna razlika između grupe A i grupe C, ako i između grupe A i grupe B. Značajna statistička razlika između grupe A i B kao i A i C zabeležena je analizom peak sistolnog longitudinalnog stran-a na endokardu. Analizom merenih vrednosti peak sistolnog cirkumferentnog strain-a na nivou mitralne valvule na sva tri sloja utvrđena je statistički značajna razlika između grupe A i C. Vrednosti peak sistolnog cirkumferentnog strain-a na nivou papilarnog mišića na endokardu i srednjem sloju miokarda nisu se statistički značajno razlikovale. Ali, pokazana je statistički značajna razlika na nivou epikarda između grupe A i grupe C, dok između grupe A i B i grupe C i B nije bilo statistički značajne razlike. Nije dokazana statistički značajna razlika u vrednostima peak sistolnog cirkumferentnog strain-a na nivou apeksa na sva tri sloja miokarda, endokardu, srednjem sloju i epikardu.

U daljem delu rezultata analizirani su parametri konvencionalne ehokardiografije i dvodimenzionalne speckle tracking analize leve komore na prijemu u bolnicu, nakon 72h i 3 meseca u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom. U ovoj grupi ispitanika analizom su zabeležene niže vrednosti E i E/A, ali su one ostale nepromenjene na prvoj i drugoj kontroli. Analizom transmitralnog deceleracionog vremena uočeno je da je kraće na prvoj i drugoj kontroli u odnosu na prvi pregled. U učinjenoj analizi globalnog longitudinalnog strain-a, peak sistolnog longitudinalnog stran-a na nivou mitralne valvule, papilarnog mišića i apeksa na sva tri sloja, zatim peak sistolnog cirkumferentnog strain-a na sva tri sloja nije utvrđena razlika pri prvom merenju u odnosu na ponovljena merenja tokom vremena praćenja.

Svi rezultati u okviru ove doktorske disertacije vrlo pregledno i jasno su prikazani i u tabelama, a posebno u grafikonima.

### C. Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Malobrojne predkliničke i kliničke studije su ukazale da je akutna hiperglikemija povezana sa povećanim rizikom za razvoj KVB i to putem širokog spektra mehanizama, kako na ćelijskom i tkivnom, tako i na biohemijskom nivou. Akutna hiperglikemija može da utiče na miokardni metabolizam glukoze, pokreće miokardni oksidativni stres koji dovodi do povećane indukcije ne-oksidativnih puteva glukoze te do oštećenja kontraktilne funkcije srca, povećava veličinu infarktne područja miokarda i apoptozu kardiomiocita (1-5). Elektrofiziološke i biohemijske promene mogu nastati u slučaju akutnog povećanja nivoa glukoze i kod nedijabetičnih ispitanika. Istraživanja su pokazala da srca perfundovana u mediju sa visokom glukozom (33,3 mmol/l) tokom 2 sata imaju produbljen interval vremena repolarizacije (QT interval) i povećan perfuzijski pritisak u poređenju sa onima koji su perfundovani normalnom glukozom (5). Kod zdravih osoba akutna hiperglikemija produbljuje QT interval (6). Uticaj akutne hiperglikemije na kontraktilnu funkciju srca pokazan je na srcima pacova koja su bila izolovana i perfundovana Krebs-Henseleit buferom koji je sadržavao ili normalne ili visoke koncentracije glukoze tokom 2 sata, a to kratkotrajno izlaganje visokim koncentracijama glukoze uzrokovalo je kontraktilnu disfunkciju (5).

Kratkotrajna hiperglikemija, odnosno akutna hiperglikemija nastala zbog prekida primene insulina povezana je sa povećanjem sistolne kontraktilne funkcije miokarda u bolesnika sa dijabetesom tipa 2 sa i bez insuficijencije srca (7).

Nekoliko studija je pokazalo da su, kod asimptomatskih bolesnika sa T2DM sa normalnom ejeckionom frakcijom leve komore, globalni longitudinalni, cirkumferentni i radijalni strain značajno niži kod bolesnika sa dijabetesom u odnosu na zdrave ispitanike. Pokazali su značajno smanjenje bazalnog, srednjeg i apikalnog longitudinalnog strain-a, smanjenje bazalnog radijalnog strain-a i znatno niži apikalni cirkumferentni strain kod bolesnika sa dijabetesom (8, 9). Pokazano je da bolesnici sa dijabetesom bez očigledne srčane bolesti imaju sistolnu disfunkciju dokazanu dvodimenzionalnom ehokardiografijom. *Nakai i sar.* (8) su kod asimptomatskih pacijenata sa T2DM pokazali i značajno smanjenje globalnog longitudinalnog strain-a u odnosu na kontrolnu grupu, tj. zdrave ispitanike.

Promene koje nastaju na miokardu u trenutku akutne hiperglikemije, uprkos dobroj i brznoj regulaciji nivoa glukoze, ostaju nepromenjene. Nekoliko studija sugerise koncept da se panti negativan rani efekat hiperglikemije na ćelije, fenomen nazvan „metabolička memorija“, prvenstveno zasnovan na mitohondrijalnim oštećenjima, prekomernoj proizvodnji reaktivnih vrsta kiseonika i oksidativnom stresu (10, 11). Imajući u vidu taj fenomen, moguće je da rizik od vaskularnih komplikacija u vezi sa hiperglikemijom u dijabetesu traje čak i kada se hiperglikemija normalizuje, kao što je ranije pokazano u dugoročnim ispitivanjima (12, 13). *Qiao i sar.* su u istraživanju na životinjama pokazali da su vrednosti longitudinalnog i cirkumferentnog strain-a u endokardnom sloju miokarda nakon šest meseci ostale značajno smanjene. Nakon devet meseci pored promena u endokardnom sloju u longitudinalnom i cirkumferentnom strain-u nađeno je i značajno sniženje srednjeg sloja i endokarda u longitudinalnom i cirkumferentnom strain-u u grupi zečeva sa dijabetesom u poređenju sa kontrolnom grupom. Nakon šest meseci praćenja su sugerisali da dijabetes različito utiče na tri sloja miokarda i da je taj uticaj blag i u početku ograničen samo na endokard. Nakon devet meseci praćenja utvrdili su da se vrednosti

longitudinalnog i cirkumferentnog strain-a postepeno smanjuju od endokarda, preko srednjeg sloja do epikarda, te da je najznačajnije smanjenje funkcije miokarda u endokardnom sloju zbog najvećeg skraćivanja ovog sloja (14).

### **Literatura:**

1. Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, Berrino L, Rossi F, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes*. 2002; 51:1076-1082.
2. Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest*. 2001; 108(4):635-636.
3. Joseph D, kimar C, Symington B, Milne R, faadiel Essop M. The detrimental effects of acute hyperglycemia on myocardial glucose uptake. *Life Sciences*. 2014, 105:31-42.
4. Mapanga R, Rajamani U, Dlamini N, Zungu-Edmondson M, Kelly-Laubscher R, Shafiullah M, Wahab A, Hasan M, Fahim M, Rondeau P, Bourdon E, Essop MF. Oleanolic acid: a novel cardioprotective agent that blunts hyperglycemia-induced contractile dysfunction. *PLoS ONE* 7. 2012. e47322.
5. Wai Ho Tang, Wing Tim Cheng, Gennadi M. Kravtsov, Xiao Yong Tong, Xiu Yun Hou, Sookja K. Chung, Stephen Sum Man Chung. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010; 299(3): C643–C653. doi:10.1152/ajpcell.00137.2010.
6. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, et al.. The effect of acute hyperglycemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia*. 2000; 43(5):571-575.
7. Nielsen R, Nørrelund H, Kampmann U, Bøtker HE, Møller N, et al.. Effect of acute hyperglycemia on left ventricular contractile function in diabetic patients with and without heart failure: Two randomized cross-over studies. *PloSONE*. 2013; 8(1):e53247. doi: 10.1371/journal.pone.0053247.
8. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, et al: Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: Correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:926–932.
9. Gehan M, Yehia G, Eman Y, Mohamed Z, Dina I. Assessment of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Asymptomatic Type II Diabetic Patients Using Strain Echocardiography. *J Cardiol & Cardiovasc Ther*. 2017; 7(1):555708. DOI: 10.19080/JOCCT.2017.07.555708.
10. Fang ZY, Leano R, Marwick T: Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 106:53–60.
11. Testa R, Bonigli AR, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The "metabolic memory" theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications. *Nutrients*. 2017; 9(5):437.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(15):1577–89.
13. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2003; 348, 2294–303.



14. Qiao YY, Zeng M, Li RJ, Leng ZT, Yang J, Yang Y. Layer-specific myocardial strain analysis: investigation of regional deformation in a rabbit model of diabetes mellitus during different stages. *Med Ultrasonogr.* 2016;18(3):339–44.

#### **D. Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. Bogdanović J, Ašanin M, Krljanac G, Lalić NM, Jotić A, Stanković S, Rajković N, Stošić Lj, Rasulić I, Milin J, Popović D, Bogdanović LJ, Lalić K. Impact of acute hyperglycemia on layer-specific left ventricular strain in asymptomatic diabetic patients: an analysis based on two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18:68. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0876-3>; M21, IF = 5.948

#### **E. MIŠLJENJE I PREDLOG**

Doktorska disertacija mr sci. med. dr Jelene Bogdanović „Ispitivanje efekta akutne hiperglikemije na funkciju miokarda u pacijenata sa dijabetesom“ obrađuje jednu od najaktuelnijih zajedničkih tema dijabetologije i kardiologije, a koja je poslednjih godina od velikog interesa. Predstavlja originalan naučni doprinos proučavanju izuzetno važnog kliničkog problema. Ova doktorska disertacija pokazuje da je kandidat u potpunosti ovladao odgovarajućim naučnim pristupima i da je samostalnim korišćenjem ovih pristupa došao do novih podataka značajnih u ovoj oblasti izučavanja.

U toku istraživanja u okviru ove doktorske disertacije, kandidat mr sci. med. dr Jelena Bogdanović je ispoljila sveobuhvatno poznavanje savremenih saznanja o patogenetskim mehanizmima oštećenja tkiva akutnom hiperglikemijom, kao i o uticaju akutne hiperglikemije na miokardnu mehaniku leve komore.

Istovremeno, kandidat je pokazao sposobnost planiranja ovako opsežnog istraživanja kao što je bio ova doktorska disertacija i primene najsavremenijih istraživačkih metoda.

Rezultati koji su dobijeni radom kandidata, prezentirani jasno i pregledno u okviru ove doktorske disertacije.

U diskusiji se jasno vidi da kandidat razume materiju i da poznaje stručnu literaturu vezanu za ispitivanu temu.

Kandidat je takođe pokazao sposobnost da iz dobijenih rezultata formuliše zaključke koji predstavljaju jasnu sintezu dobijenih rezultata istraživanja. Zaključci koji su izvedeni iz rezultata su izuzetno značajni i predstavljaju osnov za buduća istraživanja, ali i za eventualno iznalaženje novih terapijskih mogućnosti.

Pokazano je da je kandidat upoznat sa najnovijim saznanjima iz ove oblasti, da može samostalno da planira, primenjuje i da analizira najaktuelnije metode istraživanja. Takođe je pokazano da je kandidat sposoban da samostalno, adekvatno obrađuje i interpretira rezultate.

Na osnovu svega izloženog, Komisija predlaže Naučnom Veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da usvoji izveštaj završene doktorske disertacije Mr Sc dr Jelene Bogdanović pod naslovom „**Ispitivanje efekta akutne hiperglikemije na funkciju miokarda u pacijenata sa dijabetesom**“, kao i da odobri zakazivanje javne usmene odbrane.

Beograd, 01.07.2019.godine

Članovi Komisije

Prof.dr Aleksandra Jotić, predsednik

Prof. dr Goran Stanković

Prof. dr Aleksandar Đukić

Prof. dr Katarina Lalić, mentor

Prof. dr Milika Ašanin, komentor