

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.03.2022. godine, broj 11/IV-3/3-JSL, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Krvni pritisak kod profesionalnih sportista: povezanost sa morfofunkcionalnim karakteristikama leve komore i aerobnim kapacitetom“**

kandidata dr Jelene Suzić Lazić, zaposlene na Klinici internu medicinu KBC “Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu. Mentor je Prof. dr Sanja Mazić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Mina Radosavljević Radovanović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dejan Nešić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Marijana Tadić, profesor Medicinskog fakulteta u Berlinu, Nemačka

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 Jelene Suzić Lazić napisana je na ukupno 70 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 8 tabela, 11 grafikona i 2 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisana povezanost između aerobnog kapaciteta i visine krvnog pritiska, kao i specifičnosti povišenog krvnog pritiska kod sportista u poređenju sa opštom populacijom. Opisano je remodelovanje leve komore srca u uslovima redovne programirane fizičke aktivnosti (bavljenja sportom) i u uslovima povišenog krvnog pritiska, kao i mogućnosti razlikovanja ova dva entiteta. Pomenut je prognostički značaj hipertenzije kod mladih i sportista za razvoj kardiovaskularnih oboljenja u starijem dobu. Takođe je prikazan detaljan

osvrst na dosadašnja saznanja vezana za odgovor organizma na fizički napor u uslovima povišenog krvnog pritiska i mehanizme koji ograničavaju aerobni kapacitet kod obolelih od hipertenzije.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja morfofunkcionalnih karakteristika srca zdravih sportista korišćenjem ehokardiografije i poređenja dobijenih varijabli među grupama formiranim prema visini krvnog pritiska, evaluacije aerobnog kapaciteta sportista i poređenje vrednosti među grupama formiranim prema visini krvnog pritiska. Takođe je kao cilj navedeno ispitivanje povezanosti između visine krvnog pritiska, morfoloških i funkcionalnih karakteristika leve komore srca i aerobnog kapaciteta sportista kao i identifikacija faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja u populaciji sportista sa visoko normalnim krvnim pritiskom.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka obavljenoj u Laboratoriji za medicinu sporta i terapiju vežbanjem na Institutu za medicinsku fiziologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Detaljno je opisan fizikalni pregled, antropometrijska merenja, ehokardiografsko i ergospirometrijsko testiranje pacijenata, kriterijumi za uključenje u studiju kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Svaki ispitanik je dao pismeni pristanak za učešće pre uključanja u istraživanje. Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta u Beogradu, u okviru naučnog projekta „Adaptivni odgovor organizma na fizičko opterećenje“, 29/XII-18.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**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. Korišćena **literatura** sadrži spisak od ... reference.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

\*\*\*izveštaj Komisije za ocenu doktorske disertacije, treba da sadrži vrednost Similarity indexa dobijenu proverom originalnosti doktorske disertacije, odnosno utvrđen procenat podudarnosti, korišćenjem programa iThenticate. Ovaj podatak treba navesti u posebnoj tački Izveštaja pod nazivom „Provera originalnosti doktorske disertacije“, uz navođenje pretežnih razloga za dobijeni stepen podudarnosti (npr.citata, ličnih imena, bibliografskih

podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije), što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18). \*\*\*

### C) Kratak opis postignutih rezultata

U studiju je uključeno 332 ispitanika, od kojih je 187 (56%) imalo krvni pritisak u granicama optimalnih vrednosti (OKP), dok je 97 (29%) bilo sa normalnim (NKP) i 48 (15%) sa visoko normalnim krvnim pritiskom (VNKP). Istraživanje je pokazalo da postoje značajne antropometrijske razlike među grupama. Sportisti sa VNKP i NKP imali su statistički značajno veću telesnu masu (91kg u grupi sa visoko normalnim i 88kg u grupi sa normalnim KP) u poređenju sa grupom čiji je krvni pritisak bio optimalan (81kg) i viši procenat telesnih masti (9,6% sa VNKP, 9,3% sa NKP 8,0% sa OKP) i bili su statistički značajno viši (193cm) u poređenju sa onima koji su imali krvni pritisak u granicama optimalnih i normalnih vrednosti (188cm). Sportisti sa VNKP, u poređenju sa normotenzivnim sportistima, imali su niži aerobni kapacitet, odnosno, maksimalnu potrošnju kiseonika, koja je kod sportista sa VNKP iznosila 48,9ml/kg/min, a za one sa NKP 52,1ml/kg/min i OKP 55,4ml/kg/min. Sportisti sa VNKP i NKP imali su i nižu potrošnju kiseonika na ventilatornom pragu (VKP 44,9ml/kg/min i NKP 46,2ml/kg/min) u poređenju sa onima koji su imali OKP (48,8ml/kg/min) što govori u prilog lošijem aerobnom kapacitetu. Sportisti sa VNKP imali su više vrednosti srčane frekvencije u miru (HR rest 63/min) i rezerve srčane frekvencije (HRR 122/min) u poređenju sa onima koji su imali OKP (HR rest 59/min i HRR 132/min) što ide u prilog autonomnom disbalansu koji je jedna od prvih manifestacija hipertenzivnog oboljenja srca. Ehokardiografskim pregledom su utvrđene značajne morfološke i funkcionalne razlike među sportistima u odnosu na visinu krvnog pritiska. Sportisti sa VNKP imali značajno veći volumen leve komore (27,6ml/m<sup>2</sup>) i manji end-dijastolni dijametar LK (25,6mm/m<sup>2</sup>) ali i značajno različite varijable dobijene tkivnim doplerom. Odnos maksimalne brzine transmitalnog protoka i mitralnog anulusa u ranoj dijastoli (E/e') bio je statistički značajno viši kod sportista sa VNKP (6,31) nego kod onih sa NKP (5,76) i OKP (5,6). Obrnut trend je primećen kod odnosa prosečne vrednosti maksimalne brzine (na lateralnom i septalnom segmentu) mitralnog anulusa u ranoj i kasnoj dijastoli izmerene tkivnim doplerom (e'/a') koji je bio statistički značajno niži u grupi sa VNKP (1,66) u poređenju sa NKP (1,91) i OKP (1,97). Od funkcionalnih ehokardiografskih varijabli, odnos E/e' je pozitivno korelirao sa visinom sistolnog krvnog pritiska u miru (R<sup>2</sup> =

0,112,  $p < 0,001$ ). Takođe, odnos transmitalnog protoka u ranoj i kasnoj dijastoli ( $E/A$ ,  $r = -0,110$ ,  $p < 0,05$ ), brzina mitralnog anulusa u ranoj dijastoli ( $e'$ ,  $r = -0,193$ ,  $p < 0,001$ ) kao i njen odnos sa brzinom mitralnog anulusa u kasnoj dijastoli ( $e'/a'$ ,  $r = -0,253$ ,  $p < 0,001$ ) su značajno negativno korelirali sa vrednostima sistolnog pritiska u miru. I nakon korekcije za godine starosti, visina sistolnog krvnog pritiska je bila nezavisni prediktor volumena leve pretkomore ( $R^2 = 0,07$ ,  $F = 11,67$ ,  $\beta = 0,131$ ,  $p < 0,001$ ). Sistolni i dijastolni krvni pritisak u miru su bili u negativnoj korelaciji sa maksimalnom potrošnjom kiseonika i potrošnjom kiseonika na VAT. O povezanosti arterijskog krvnog pritiska i maksimalne potrošnje kiseonika kod sportista, još uvek nema podataka u literaturi, a ovi rezultati potvrđuju hipotezu da povišen krvni pritisak najverovatnije limitira aerobni kapacitet i u ovoj populaciji. Takođe, nakon korekcije za godine, sistolni krvni pritisak u miru je i dalje bio u značajnoj vezi sa maksimalnom potrošnjom kiseonika ( $R^2 = 0,112$ ,  $F = 20,8$ ,  $\beta = -0,330$ ,  $p < 0,001$ ), srčanom frekvencijom u miru ( $R^2 = 0,03$ ,  $F = 5,1$ ,  $\beta = 0,174$ ,  $p = 0,007$ ) i rezervom srčane frekvencije ( $R^2 = 0,109$ ,  $F = 20,01$ ,  $\beta = -0,253$ ,  $p < 0,001$ ). Postojala je i statistički značajna negativna korelacija između  $VO_2$  max i varijable  $E/e'$  ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,01$ ).

Multivarijantnom analizom je pokazano da su varijable  $E/e'$  i  $e'/a'$ , koje su senzitivni markeri mehanike miokarda tokom dijastole, nezavisni prediktori maksimalne potrošnje kiseonika kod svih ispitanika, profesionalnih sportista.

#### **D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Među normotenzivnim sportistima, prevalenca onih sa krvnim pritiskom u opsegu visoko normalnih vrednosti bila je slična kao i u prethodnim studijama, 12% u grupi italijanskih profesionalnih sportista (Caselli i sar., 2017) i 19% među fudbalerima norveške prve lige (Berge i sar., 2013). Antropometrijske karakteristike sportista sa visoko normalnim krvnim pritiskom (veća telesna masa, visina i procenat masti) u skladu su sa prethodno publikovanim podacima. Studija Hedman i sar. (2019) koja je uključila 2733 sportista je pokazala da su telesna visina i indeks telesne mase bili su najvažniji nezavisni prediktori visine sistolnog krvnog pritiska. Ova studija je pokazala da je čak 32% sportista sa visoko normalnim krvnim pritiskom i 47% sportista sa hipertenzijom prekomerno uhranjeno (Hedman i sar., 2019). U istraživanju Caselli i sar. (2017) takođe je uočen značajan trend rasta telesne mase, visine i indeksa telesne mase sa porastom krvnog pritiska, dok je procenat telesnih masti bio viši samo u grupi sportista sa hipertenzijom. U njihovom

istraživanju, među 2040 ispitanika, 65 je imalo krvni pritisak u opsegu hipertenzije i većina tih sportista (51%) je bilo prekomerno uhranjeno ili gojazno. Povišen indeks telesne mase se pokazao kao snažan prediktor hipertenzije kod sportista u multivarijantnoj analizi (Caselli i sar., 2017). Slično rezultatima ove disertacije, drugi autori su takođe uočili progresivan porast indeksa mase leve komore u višim kategorijama arterijskog krvnog pritiska (Berge i sar., 2013, Caselli i sar., 2017, Hedman i sar., 2019).

Prethodne studije u kojima je ispitivana dijasolna funkcija kod osoba sa prehipertenzijom su imale oprečne rezultate. Više istraživača je, slično rezultatima ove disertacije, prijavilo povišen mitralni E/e' kod ispitanika sa prehipertenzijom u poređenju sa onima koji su imali optimalne vrednosti KP (Doğru i sar., 2008, Kim i sar., 2011, Pieruzzi i sar 2015, Cuspidi i sar., 2018). Kim i sar. (2011) su dobili značajno više vrednosti varijable E/e' i niže varijable e' u grupi sa prehipertenzijom u poređenju sa normotenzivnim osobama u opštoj populaciji. Suprotno ovome, u nekim studijama varijable e' i E/e' su bile slične među sportistima u različitim kategorijama krvnog pritiska, čak se nisu razlikovale ni kod onih sa hipertenzijom (Caselli i sar., 2017, Hedman i sar., 2019).

Slično rezultatima ove disertacije, povišena srčana frekvencija u mirovanju uočena kod osoba sa VNKP i hipertenzijom (sportista i sedentarnih osoba) što verovatno govori u prilog blagog poremećaja autonomnog balansa (dominacije tonusa simpatikusa i/ili slabljenja uticaja parasimpatikusa) u uslovima graničnih vrednosti KP (Calls i sar. 2000, Drukteinis i sar., 2007, Eshoo i sar., 2009, Berge i sar., 2013, Kuznetsova i sar., 2014)

Ovo je jedno od prvih istraživanja koje je publikovalo vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika u grupama podeljenim prema visini krvnog pritiska u populaciji sportista i pokazalo progresivno smanjenje maksimalne potrošnje kiseonika ( $VO_2$  max) sa porastom krvnog pritiska. Prethodno je to učinjeno u studiji Mazic i sar. (2015) koja je dizajnirana kao deo ove doktorske teze. Varijabla  $VO_2$  max je bila značajno niža kod onih sa visoko normalnim u poređenju sa optimalnim arterijskim krvnim pritiskom a kod sportista sa hipertenzijom niža i u poređenju sa normalnim krvnim pritiskom (Mazić i sar., 2015). Malek i saradnici (2019) su takođe pokazali nešto nižu  $VO_2$  max kod hipertenzivnih maratonaca srednjih godina u poređenju sa onima sa optimalnim i normalnim KP (61 prema 62ml/kg/min), ali ova razlika nije bila statistički značajna. Caselli i sar. (2017) su pokazali značajno smanjene performanse na ergometrijskom testu kod sportista sa povišenim krvnim pritiskom u poređenju sa onima koji su imali optimalan, normalan i visoko normalan krvni

pritisak. U opštoj populaciji, niži aerobni kapacitet kod osoba sa visoko normalnim krvnim pritiskom je povezan ka višem su riziku za razvoj hipertenzije u budućnosti i većim mortalitetom (Kokkinos i sar., 2009, Faselis i sar., 2012).

U ovoj studiji, varijable dijastolne funkcije ( $E/e'$  i  $e'/a'$ ) kao i end-dijastolni dijametar su bile nezavisni prediktori maksimalne potrošnje kiseonika. Iako nema podataka u literaturi za populaciju sportista veza između aerobnog kapaciteta i varijabli dobijenih tkivnim doplerom, kao što su  $E/e'$  i  $e'/a'$ , u populaciji obolelih, je potvrđena u nekoliko studija (Skaluba i sar., 2004, Terzi i sar., 2007, Danciu i sar., 2008, Zheng i sar., 2011).

### **E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

- Mazic S, *Suzic Lazic J*, Dekleva M, Antic M, Soldatovic I, Djelic M, Nestic D, Acimovic T, Lazic M, Lazovic B, Suzic S. The impact of elevated blood pressure on exercise capacity in elite athletes. *Int J Cardiol.* 2015;180:171-7.
- *Suzic Lazic J*, Dekleva M, Soldatovic I, Leischik R, Suzic S, Radovanovic D, Djuric B, Nestic D, Lazic M, Mazic S. Heart rate recovery in elite athletes: the impact of age and exercise capacity. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2017;37(2):117-123.
- *Lazic JS*, Tadic M, Antic M, Radovanovic D, Nestic D, Rakocevic R, Mazic S. The relationship between right heart and aerobic capacity in large cohort of young elite athletes. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019 Jun;35(6):1027-1036

### **F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Krvni pritisak kod profesionalnih sportista: povezanost sa morfofunkcionalnim karakteristikama leve komore i aerobnim kapacitetom“ dr Jelene Suzić Lazić, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju povezanosti krvnog pritiska sa remodelovanjem leve komore, autonomnim balansom i aerobnim kapacitetom kod sportista. Profesionalni sportisti sa visoko normalnim krvnim pritiskom su imali statistički značajno niži aerobni kapacitet, nepovoljniji autonomni balans i izmenjene varijable dijastolne funkcije u poređenju sa onima čije su vrednosti krvnog pritiska bile u kategoriji optimalan i normalan KP. Ova studija je nedvosmisleno pokazala da visoko normalan krvni pritisak nije potpuno benigni fenomen, već da uzrokuje suptilne adaptivne promene na srčanom mišiću, moduliše autonomski balans i plejotropnim efektima dovodi do smanjenja aerobnog kapaciteta. Ehokardiografski pregled i merenje

aerobnog kapaciteta u okviru sportskomedicinskog pregleda omogućava identifikaciju sportista sa visoko normalnim krvnim pritiskom, stratifikaciju kardiovaskularnog rizika i blagovremenu implementaciju preventivnih mera.

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 Jelene Suzić Lazić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 11. aprila 2022.

Članovi Komisije:

Prof. dr Mina Radosavljević Radovanović

---

Prof. dr Dejan Nešić

---

Prof. dr Marijana Tadić

---

Mentor:

Prof. dr Sanja Mazić

---