

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 14.07.2016. godine, broj 5940/6, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje uticaja metaboli kog sindroma na funkciju jetre kod mladih gojaznih osoba“

kandidata dr Ivana Soldatovi a, zaposlenog na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu. Mentor je Prof. dr Vesna Dimitrijevi -Sre kovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr or e ulafi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Svetlana Vujovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Nebojša Zdravkovi , profesor Fakulteta medicinskih nauka u Kragujevcu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Ivana Soldatovi a napisana je na ukupno 90 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 41 tabela i 33 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisana gojaznost, epidemiologija gojaznosti, tipovi gojaznosti, etiologija i patogeneza, kao i komplikacije gojaznosti. U sklopu gojaznosti, detaljno je opisan metaboli ki sindrom, u smislu definicije, epidemiologije i klini kih posledica. Definisana je i detaljno obrazložena i etiopatogeneza nealkoholne masne jetre. Posebno je analiziran

zajedni ki patofiziološki aspekt gojaznosti, metaboli kog sindroma i nealkoholne masne bolesti jetre. Na kraju, dat je osvrt na statisti ko modelovanje i njegovu primenu u kompleksnim relacijama kao što je u slu aju prethodno navedenih klini kih entiteta.

Ciljevi rada su precizno definisani i zasnovani na ispitivanju povezanosti izme u metaboli kog sindroma i biohemijskih parametara oboljenja jetre kod mladih, gojaznih osoba, kao i proceni efikasnost i upotrebljivost kontinuiranog skora metaboli kog sindroma u proceni funkcije jetre. Jedan od ciljeva odnosio se na izbor adekvatnog, odnosno optimalnog metoda za statisti ko modelovanje povezanosti, odnosno kauzalnosti funkcije jetre i metaboli kog sindroma.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji slu aj-kontrola. Detaljno je opisan na in prikupljanja anamnesti kih podataka i klini kih parametara. Definisani su kriterijumi za uklju enje i isklju enje, posebno za prvi, a posebno za drugi deo studije. Svim pacijentima ura en je fizikalni pregled i laboratorijske analize koje su obuhvatile lipidni profil, parametre inflamacije, protrobogene faktore, parametre hepatograma i glikoregulacije. Formule i postupci za izra unavanje kontinuiranih skorova metaboli kog sindroma detaljno su opisani.

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

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaklju ci sažeto prikazuju najvažnije pokazatelje koji su proistekli iz rezultata rada. Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 102 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U prvom delu poglavlja rezultati ispitivana je razlika izme u ispitanika sa i bez metaboli kog sindroma. Utvr eno je da, pored parametara koji predstavljaju kriterijume metaboli kog sindroma, postoje zna ajne razlike izme u grupa u odnosu na parametre glikoregulacije (koncentraciji insulina, HbA1c, insulinskoj rezistenciji), mokra nu kiselinu, faktore inflamacije (leukociti, CRP), parametre hepatograma (ALT, GGT) i indeksa masne

jetre. Modelovanje odnosa metaboli kog sindroma i biohemijskih parametara oboljenja jetre pokazalo je da kada se u model ubaci insulinska rezistencija (HOMA IR), metaboli ki sindrom nema statisti ki zna ajnu povezanost sa alanin transaminazom (ALT), ali ima zna ajnu povezanost sa gama-glutamyl transferazom (GGT) i indeksom masne jetre (FLI), bez obzira što je u modelu HOMA IR.

U drugom delu rezultata ra ena je validacija siMS skora i siMS risk skora, novog skora za kvantifikaciju metaboli kog sindroma. Korelaciona analiza pokazuje visok stepen slaganja siMS skora sa svim kontinuiranim skorovima koji se koriste. Korelacioni koeficijent se kre e u interval od 0,758 do 0,866, osim 0,502 za prvu komponentu analize glavnih komponenti. Kada se skorovi izra unaju posebno za starosne kategorije korelacioni koeficijenti se kre u u interval od 0,733 do 0,861. Tabela koja ilustruje pacijente kojima je siMS skor i siMS risk skor ra unat na po etku pra enja i na kraju pra enja najbolje objašnjava klini ku upotrebn u vrednost ovih skorova. Evidentno je da je siMS skor isklju ivo odraz komponenti metaboli kog sindroma, ali je siMS risk skor dodatno zavisao od vremena. siMS skor može da se smanji tokom vremena kod odre enog subjekta, ali isti pacijent e imati pove anje siMS risk skora ukoliko mu se nijedna komponenta metaboli kog sindroma ne menja u odre enom vremenskom periodu. siMS risk skor je koreliran sa ve postoje im i validiranim Framingamskim skorom. Analiziraju i povezanost ovih skorova, utvr eno je da postoji visok stepen slaganja. Na kraju, korelacionom analizom je pokazano da najve i stepen slaganja sa enzimskim pokazateljima oboljenja jetre ima skor dobijen analizom glavnih komponenti, dok je siMS ili sli an skor dobijen sumom z skorova ili bolji.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Mnoge studije naglašavaju da je metaboli ki sindrom važan dodatni uzrok pove anja enzima jetre kod gojaznih adolescenata i odraslih (Strauss i sar, 2000, Ruhl i sar, 2010, Wu i sar, 2012). Naime, smatra se da je centralna gojaznost jedan od vode ih patofizioloških mehanizama odgovornih za nastanak steatohepatitisa. Obzirom da metaboli ki sindrom predstavlja gojaznost koja je komplikovana metaboli kim promenama (najnovija definicija ne uzima u obzir centralnu gojaznost kao obavezan kriterijum, ali ova studija je fokusirana isklju ivo na centralno gojaznim ispitanicima), onda je o ekivano da gojaznost sa

metaboli kim promenama bude u ve o j meri pra ena ošte enjem jetre nego sama gojaznost bez metaboli kih promena.

U ovoj studiji ALT i GGT su zna ajno viši kod pacijenata koji imaju metaboli ki sindrom. Kada je u pitanju distribucija pacijenata sa pove anim vrednostima enzima jetre, razlika je zna ajna po u ustalosti pacijenata sa povišenim vrednostima GGT-a i ALT-a. U studiji su pore eni gojazni pacijenti sa i bez metaboli kog sindroma. Na taj na in ispitivane su suptilne razlike u funkciji jetre koje su posledica metaboli kog sindroma, a ne same gojaznosti, zbog ega su razlike u u ustalosti pacijenata sa povišenim vrednostima enzima jetre, kao i prose ne vrednosti, manje nego što je kod nekih istraživa a. Rezultati multivarijantne regresione analize ukazuju da je metaboli ki sindrom zna ajan prediktor varijacije ALT-a kada se uradi prilago avanje za pol i starost. U jednom od modela, pokazano je da metaboli ki sindrom nije zna ajan kada se uradi prilago avanje za pol, starost i varijable koje su povezane sa metaboli kim sindromom, ali nisu njegove komponente (HOMA IR i mokra na kiselina). Ipak, u finalnom modelu, insulinska rezistencija zna ajno korelira sa ALT, što se ne može re i i za metaboli ki sindrom. Dobijeni rezultat potvr uje injenicu da insulinska rezistencija, ekscesivna akumulacija triglicerida u hepatocitima, oksidativni stres i proinflamatorni citokini igraju klju nu ulogu u razvoju i progresiji ošte enja jetre kod gojaznih osoba (Riley i sar, 2007, Kelishadi i sar, 2009). Zapravo, zajedni ka abnormalnost u ovim stanjima, kao što je insulinska rezistencija i oksidativni stres predstavljaju potencijalnu osnovu za razvoj nealkoholne masne jetre i metaboli kog sindroma (Hanley i sar, 2005). Studije su pokazale da je GGT jedan od markera prisustva nealkoholne masne jetre i parametara metaboli kog sindroma, kao što su pove ani trigliceridi, povišen krvni pritisak kao i parametara koji su pridruženi uz metaboli ki sindrom a nisu njegove osnovne komponente (insulinska rezistencija, mokra na kiselina) (Loomba i sar, 2010). Tako e, pokazano je da je pove anje AST, ALT i GGT zna ajno povezano sa metaboli kim sindromom i da GGT može biti jedan od najreprezentativnijih enzima koji ukazuje na metaboli ki sindrom (Hseih i sar, 2009). U gojaznih osoba, pove anje priliva slobodnih masnih kiselina u jetru iz hrane, masnog tkiva i pove ane *de novo* lipogeneze zajedno dovode do hepaticke steatoze. U jetri, insulin inhibira produkciju glukoze i favorizuje sintezu masnih kiselina. Sa razvojem insulinske rezistencije na nivou jetre, inhibitorni efekat insulina na produkciju glukoze je smanjen, dok je stimulatorni efekat insulina na lipogenezu zadržan. Insulinska rezistencija je u visokoj korelaciji sa steatozom i medikamenti koji uti u na insulinsku rezistenciju vode ka smanjenju nivoa insulina i smanjenja masti u jetri (Cohen i sar, 2011). Kada se analiziraju regresioni modeli i porede sa literaturnim podacima, name e se

zaključak da metabolički sindrom, odnosno primarno insulinska rezistencija koja leži u osnovi metaboličkog sindroma, je značajno povezana sa nivoima jetrih enzima, prvenstveno ALT i GGT.

Nedostatak univerzalne definicije i činjenica da je metabolički sindrom definisan kao dihotomno obeležje posmatranja otvaraju mogućnosti za razvoj kontinuiranog skora. Racionalnost za razvoj skora je jasna, jer dihotomizacija vodi velikom gubitku informacija. Minimalne promene u vrednostima komponenti metaboličkog sindroma mogu rezultirati prelaskom pacijenta iz jedne kategorije metaboličkog sindroma u drugu (metabolički sindrom prisutan/odsutan), a da su se zapravo dogodile zanemarljive promene (Soldatovi i sar, 2016, Kahn i sar, 2007). Fenomen je naročito značajan kod pacijenata koji imaju granicne vrednosti parametara metaboličkog sindroma i kod pacijenata koji imaju pozitivna dva od pet ili tri od pet kriterijuma. Kod tih pacijenata i male razlike u vrednostima komponenti odražavaju se promenom statusa metaboličkog sindroma. siMS skor korelira visoko sa ostalim kontinuiranim skorovima, ali je mnogo lakši za izražavanje i može biti primenjen na svakog pacijenta pojedinačno. Za razliku od siMS skora, skorovi dobijeni sumom Z skorova iz regresione analize ili sumiranjem komponenti dobijenih analizom glavnih komponenti ne mogu biti primenjeni na jednog pacijenta niti mogu biti korišćeni u svrhu praćenja (Soldatovi i sar, 2016). Stoga su primenljivi samo u grupi pacijenata i mogu biti validni samo u slučaju da ne dođe do osipanja pacijenata tokom perioda praćenja, jer bi to uticalo na preciznost izražavanja skora. Korelaciona analiza siMS skora i ostalih skorova pokazuje visok stepen slaganja. Korelaciona analiza kontinuiranih skorova i funkcionalnih parametara oboljenja jetre (enzimi, skorovi) pokazuje da ovi skorovi imaju daleko veći stepen slaganja sa vrednostima enzima jetre i skorovima (odnos aspartat aminotransferaze i alanin transferaze i FLI) od klasičnog dihotomnog metaboličkog sindroma (ima/nema). Evidentno je da je siMS skor u daleko većem stepenu korelacije od sume Z skorova (dobijenih kao standardizovani reziduali u regresionoj analizi), ali sa nešto manjim stepenom slaganja od faktora dobijenih analizom glavnih komponenti. Takav pokazatelj je i ekvivan jer je analiza glavnih komponenti dosta kompleksnija i uzima u obzir faktorsko opterećenje, odnosno ne obrađuje svaki faktor podjednako u analizi.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Dimitrijevic-Sreckovic V, Soldatovic I, Culafic D, Sreckovic B, Popovic S, Djordjevic P, et al. Liver function test changes in centrally obese youth with metabolic syndrome in a Serbian population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(6):427–33.

Soldatovic I, Vukovic R, Culafic D, Gajic M, Dimitrijevic-Sreckovic V. siMS Score: Simple Method for Quantifying Metabolic Syndrome. Catapano A, editor. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146143.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje uticaja metaboličkog sindroma na funkciju jetre kod mladih gojaznih osoba“ dr Ivana Soldatovića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju povezanosti metaboličkog sindroma i funkcije jetre. Pored toga, u radu je predstavljen novi skor za kvantifikovanje metaboličkog sindroma. Analizom povezanosti metaboličkog sindroma i funkcije jetre dobijeni su validni zaključci značajni za razumevanje patofiziologije navedenih oboljenja, njihove povezanosti i razvoja. Posebno treba naglasiti da je najvažniji „prekursor“ oba oboljenja insulinska rezistencija. Veliki doprinos daju siMS skor i siMS risk skor, koji predstavljaju potpuno novi aspekt analiziranja metaboličkog sindroma. Sindrom koji je do sada analiziran kao prisutan/odsutan prvi put se posmatra kao kontinuum a nivo promena se kvantifikuje. Klinička vrednost ovog skora ogleda se u činjenici što omogućava praćenje pacijenta, odnosno njegovog metaboličkog statusa tokom vremena. Analiza povezanosti metaboličkog sindroma i funkcije jetre daleko je preciznija koristeći kontinuirani skor umesto klasičnog metaboličkog sindroma (prisutan/odsutan).

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 imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Ivana Soldatovi a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 21.07.2016.

lanovi Komisije:

Prof. dr or e ulafi

Prof. dr Svetlana Vujovi

Prof. dr Nebojša Zdravkovi

Mentor:

Prof. dr Vesna Dimitrijevi -Sre kovi
