

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine, broj 5940/05, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Ispitivanje prisustva i zna aja metaboli kog sindroma kod bolesnika sa  
miotoni nim distrofijama“**

kandidata dr Milorada Vujni a, zaposlenog na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci. Mentor je Prof. dr Vidosava Rako evi Stojanovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragana Lavrni , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Sr an Popovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Nela Rašeta, profesor Medicinskog fakulteta u Banjaluci

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 Milorada Vujni a napisana je na ukupno 211 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 48 tabela, 20 grafikona i 7 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

**Uvodni dio** je podeljen na etiri celine. U prva dva dela su detaljno obra ene miotoni ne distrofije tipa 1 i 2 (MD1 i MD2), sa osvrtom na sli nosti i razlike izme u ovih retkih obolenja. Naveden je kratak istorijat i epidemiologija ovih obolenja, a potom je detaljno analizirana patofiziologija miotoni nih distrofija i njihova klini ka prezentacija. Na adekvatan na in je i u potpunosti objašnjen dijagnosti ki algoritam MD. Ukratko je prikazano le enje ovih teških obolenja kao i njihova prognoza. U tre em delu je kandidat na detaljan i jasan na in opisao metaboli ki sindrom (MetS). Data je definicija MetS, te je kratko prikazan njegov istorijat i epidemiologija. Potom su detaljno opisani patofiziologija MetS, njegove klini ke posledice, kao i obolenja koja se povezuju sa metaboli kim sindromom. U završnom

delu uvoda kandidat se bavio analizom prisustva i značaja MetS u neuromiši nim obolenjima uopšteno kao i u miotoni nim distrofijama. Detaljno su prikazani zastupljenost i značaj svih pojedina njih komponenti MetS kod bolesnika sa miotoni nim distrofijama.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Kao ciljevi su postavljeni: određivanja prisustva metaboli kog sindroma u miotoni nim distrofijama, ispitivanja povezanosti socio-demografskih i kliničkih karakteristika obolelih od miotoni nih distrofija sa prisustvom metaboli kih poremećaja, kao i analize uticaja metaboli kog sindroma na multisistemske i centralne poremećaje u miotoni nim distrofijama i na kvalitet života obolelih.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji slučaja i kontrola koja je sprovedena na Klinici za neurologiju KCS u Beogradu. Opisane su i kontrolne grupe, kao i kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije. Detaljno je opisan način postavljanja molekularno-genetičke i elektrofiziološke dijagnoze MD1 i MD2. Na jasan način je prikazana analiza socio-demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika. Prikazani su savremeni kriterijumi za postavljanje dijagnoze MetS i detaljno objašnjena metodologija ispitivanja prisustva metaboli kih i hemodinamskih poremećaja kod ispitanika. Potom je jasno i detaljno opisana metodologija ispitivanja multisistemskih poremećaja u MD koja je uključivala kardiološko, pulmološko i oftalmološko ispitivanje, kao i ultrasonografiju abdomena. Opširno je objašnjena metodologija ispitivanja centralne afekcije u MD, koja je podrazumevala ultrasonografsko ispitivanje krvnih sudova glave i vrata obolelih, pregled mozga magnetnom rezonancom uz primenu relevantnih skala za procenu lezija bele mase, detaljno ispitivanje kognitivnih poremećaja uz primenu velikog broja relevantnih neuropsiholoških testova, kao i ispitivanje bihevioralnih poremećaja obolelih uz primenu odgovarajućih testova. U završnom delu metodologije jasno je objašnjen način procene kvaliteta života obolelih, kao i upitnici koji su primenjeni u ovu svrhu.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi bolesnici, kao i kontrole, su bili detaljno upoznati sa ciljevima i metodologijom istraživanja, te su potom dobrovoljno potpisali informisani pristanak za učešće u istraživanju.

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 je 421 **literaturna referenca**.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Prisustvo MetS utvrđeno je kod 36% od 77 analiziranih MD1 bolesnika što je bilo slično uestalosti od 38% u kontrolnoj grupi ispitanika uparenih po polu i starosti. Najzastupljenija pojedina na komponenta MetS kod MD1 bolesnika je bila hipertrigliceridemija (64%), a potom slede centralna gojaznost (62%), nizak HDL (43%) i hipertenzija (23%), dok je hiperglikemija bila najređe a komponenta prisutna kod samo 10% obolelih. MetS je bio značajno češće i kod žena (53%) nego kod muškaraca (20%) sa MD1. Pored toga, pacijenti sa MetS su bili stariji i imali su veći stepen mišićne slabosti u poređenju sa bolesnicima bez MetS.

Istraživanje je pokazalo značajnu povezanost MetS sa kardiološkim poremećajima u MD1. Naime, teški EKG poremećaji su bili značajno češći i kod bolesnika sa hipertenzijom (50% prema 25%) i niskim HDL (45% prema 20%). Sistolna disfunkcija leve komore je takođe bila značajno češća kod bolesnika sa hipertenzijom u odnosu na ispitanike sa normalnim ili nižim pritiskom (22% prema 4%). Pored toga, promene na srčanim zaliscima su bile češće kod bolesnika sa MetS u odnosu na one bez MetS (29% prema 12%), ali je ova razlika bila na granici statističke značajnosti.

Dalja analiza je ukazala na povezanost MetS i sa drugim multisistemskim poremećajima u MD1. MetS je bio značajan prediktor spirometrijske restrikcije, a najznačajnija pojedina na komponenta povezana sa restrikcijom je bila centralna gojaznost. Presenilnu kataraktu su imali svi MD1 bolesnici sa MetS i 82% onih bez MetS, a ova razlika je bila statistički značajna. Aterosklerotske promene na obojnom dnu su bile značajno češće kod MD1 bolesnika sa hipertrigliceridemijom (43%) u odnosu na one sa normalnim serumskim nivoom triglicerida (15%).

Ispitivanje uticaja MetS na centralne poremećaje u MD1 je pokazalo interesantne rezultate. Iako je više od trećine bolesnika imalo MetS, samo 6% njih je imalo aterosklerotske promene na krvnim sudovima vrata, koje uz to nisu bile od hemodinamskog značaja. MD1 bolesnici sa hipertenzijom su imali značajno deblji intimo-medijalni kompleks od onih sa normalnim ili sniženim pritiskom. Pored toga, bolesnici sa MetS su imali značajno niže brzine protoka krvi u zadnjem arterijskom slivu mozga u odnosu na one bez MetS. Hiperintenzivne lezije bele mase mozga su registrovane kod 84% MD1 bolesnika. Bolesnici sa MetS su imali značajno veće opterećenje lezijama u dubokoj beloj masi (prosječno 1,2 u odnosu na 0,7), dok su bolesnici sa hipertenzijom imali veći i periventrikularni skor i skor za duboku belu masu. Najčešći kognitivni poremećaji u MD1 su bili vizuospacijalna i egzekutivna disfunkcija, koje nisu bile povezane sa MetS. Sa druge strane, bolesnici sa MetS su imali lošije skorove na

testovima verbalnog i vizuospacijalnog pam enja, kao i na testovima jezi kih funkcija u odnosu na pacijente bez MetS. Tako e, bolesnici sa MetS su imali izraženiju depresivnost u odnosu na bolesnike bez dijagnoze MetS.

Kona no, MD1 bolesnici sa MetS su imali lošiji kvalitet života mereno ukupnim SF-36 skorom, fizi kim i mentalnim supskorom, kao i primenom INQoL upitnika. Od pojedina nih komponenti MetS na ukupan SF-36 skor je uticalo prisustvo centralne gojaznosti i hiperglikemije.

MetS je dijagnostikovao kod 53% od 47 MD2 bolesnika što je bilo sli no u estalosti od 46% u grupi kontrola uparenih po polu i starosti. Naj eš a pojedina na komponenta MetS u MD2 je bila hipertenzija (64%), zatim slede centralna gojaznost (62%), hipertrigliceridemija (49%) i hiperglikemija (42%), dok je nizak HDL bio najre a komponenta (30%). Kod bolesnika sa MD2 nije zapažena povezanost MetS sa sociodemografskim i klini kim parametrima.

Istraživanje je pokazalo da je MetS bio povezan sa prisustvom teških EKG poreme aja. Naime, petina MD2 bolesnika sa MetS je imala teške EKG poreme aje, dok nijedan bolesnik bez MetS nije imao teže EKG poreme aje. Znaci ishemije miokarda na EKG su bili zna ajno eš i kod gojaznih MD2 bolesnika u odnosu na normalno uhranjene (31% prema 6%).

Analiza uticaja MetS na centralne poreme aje u MD2 dala je nekoliko zna ajnih rezultata. Aterosklerotske promene na arterijama vrata je imalo 15% MD2 bolesnika, a hipertenzija je zna ajno uticala na debljinu intimo-medijalnog kompleksa. Pored toga, MD2 pacijenti sa MetS su imali zna ajno niže brzine protoka krvi u zadnjem arterijskom slivu mozga u pore enju sa bolesnicima bez MetS. Promene u beloj masi mozga je imalo 64% MD2 bolesnika. MD2 bolesnici sa MetS su imali zna ajno ve e optere enje hiperintenznim lezijama bele mase u temporalnom režnju u odnosu na MD2 pacijente bez MetS. Naj eš i kognitivni poreme aj u MD2 je bila vizuospacijalna disfunkcija, a prisustvo MetS nije bilo povezano sa nalazima na neuropsihološkim testovima.

MD2 bolesnici sa MetS su imali lošiji skor fizi kog funkcionisanja meren SF-36 upitnikom. Primenom INQoL upitnika nije uo ena razlika u kvalitetu života kod MD2 bolesnika sa MetS u odnosu na bolesnike bez MetS.

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

U ovom istraživanju je po prvi put detaljno analizirana u estalost i zna aj MetS kod bolesnika sa miotoni nim distrofijama.

Dijagnoza MetS je postavljena kod trećine MD1 bolesnika što se nije razlikovalo u odnosu na uestalost u kontrolnoj grupi. U uestalost MetS u ispitivanoj kohorti MD2 bolesnika je bila 53 % i tako se nije ustanovljena razlika u uestalosti MetS između MD2 bolesnika i odgovarajuće kontrolne grupe iz opšte populacije. *Aitkens* i saradnici (*Aitkens et al. 2005*) su ustanovili MetS kod više od polovine bolesnika sa različitim neuro-mišićnim oboljenjima (55 %). U uestalost MetS u opštoj populaciji starosne dobi 40-59 godina, koja odgovara našim ispitanicima, iznosi 30 - 34 % kod žena i 36 - 40 % kod muškaraca (*Ford et al. 2004*).

Kada su u ispitivanoj kohorti analizirane razlike u uestalosti MetS između polova, ustanovljeno je da su žene sa MD1 značajno češće imale MetS u odnosu na muškarce. Pored toga, visceralna gojaznost je bila značajno češća kod žena sa MD2 u odnosu na muškarce. U skladu sa tim, u poslednje vreme je primetna tendencija znatno većeg porasta u uestalosti MetS kod žena u opštoj populaciji (*Ford et al. 2004*). MetS je u našem istraživanju korelisao i sa starošću u MD1 bolesnika. Većina studija koja se bavila opštom populacijom navodi porast u uestalosti MetS sa starenjem (*Eckel et al. 2005*). Ispitivani MD1 bolesnici sa prisustvom MetS su imali izraženiji stepen mišićne slabosti u odnosu na bolesnike koji nisu imali MetS. U skladu sa tim, sedentaran način života, uzrokovan mišićnom slabošću, smatra se jednim od glavnih uzroka nastanka MetS kod obolelih od različitih neuro-mišićnih oboljenja (*Aitkens et al. 2005*).

U ovoj studiji je utvrđeno da su metabolički poremećaji (hipertenzija i nizak HDL holesterol) bili značajno češći i kod ispitivanih MD1 bolesnika koji su imali teške EKG poremećaje, u odnosu na one sa urednim EKG nalazom. Takođe, MetS je bio nezavisni prediktor teških EKG poremećaja kod analiziranih MD2 bolesnika. *Rakocević Stojanović* i saradnici su ispitujući kardiološke prediktore iznenadne smrti obolelih od MD1 pokazali da bolesnici koji imaju sistolni pritisak preko 140 mmHg imaju i veći rizik od iznenadne smrti (*Rakocević et al. 2013*). Uz to, poznato je da je arterijska hipertenzija jedan od najvažnijih uzroka patološke hipertrofije leve komore i iznenadne srčane smrti u opštoj populaciji (*Saadeh et Jones 2001*).

U uestalost spirometrijske restrikcije bila je značajno veća kod MD1 bolesnika sa MetS u odnosu na one bez prisustva MetS, a centralna gojaznost je bila nezavisni prediktor restriktivnog poremećaja pluća. Poznato je da gojazne osobe iz opšte populacije imaju povećanu akumulaciju masnog tkiva unutar pluća što može smanjiti njihovu elastičnost, a pored toga povećano abdominalno masno tkivo smanjuje volumen pluća u ležećem položaju, uzdužnu silu trahealne trakcije i tonus mišića laringusa (*Drager et al. 2013*).

U ovoj studiji je presenilna katarakta uo ena kod 88% MD1 bolesnika i bila je povezana sa MetS. U jednoj australijskoj studiji prospektivno je tokom deset godina pra eno 3654 starijih gra ana i dokazana je povezanost MetS sa svim suptipovima katarakte (Tan et al. 2004). Sli ne rezultate su objavili Sabanayagam i saradnici (Sabanayagam et al. 2011). Povezanost katarakte sa MetS kod bolesnika sa MD2 nije utvr ena.

Ispitivani MD1 bolesnici sa hipertenzijom su imali zna ajno deblji intimo-medijalni kompleks u odnosu na one sa normalnim ili nižim pritiskom. Prema literaturnim podacima, hipertenzija je jedan od glavnih faktora rizika za pojavu ateroskleroze u opštoj populaciji (Ram et al. 1991), a debljina intimo-medijalnog kompleksa predstavlja njen marker (Hodis et al. 1998). Aterosklerotska suženja na CDS su bila dvostruko eš a kod ispitivanih MD2 bolesnika sa MetS u odnosu na bolesnike bez ovog sindroma. Poznato je da prisustvo MetS pove ava rizik za pojavu i progresiju aterosklerotske karotidne bolesti u opštoj populaciji (Bonora et al. 2003).

U našoj studiji je ustanovljena povezanost MetS sa ve im optere enjem hiperintenznim lezijama duboke bele mase mozga kod MD1 bolesnika. Prisustvo MetS je bilo povezano sa lezijama bele mase temporalnog režnja kod ispitivanih MD2 bolesnika. Etiopatogeneza hiperintenznih lezija bele mase u MD1 i MD2 još uvijek nije rasvijetljena, i postoje razlike u stavovima pojedinih autora po ovom pitanju (Meola et al. 2007, Romeo et al. 2010, Renard et Taieb 2014). U dostupnoj literaturi nema podataka o povezanosti MetS i njegovih komponenti sa hiperintenznim lezijama bele mase u miotoni nim distrofijama.

Naši rezultati ukazuju na mogu i doprinos metaboli kih i hemodinamskih poreme aja u ošte enju odre enih kognitivnih funkcija kod MD1 i MD2 bolesnika. U skladu sa tim, sve više studija koje su se bavile opštom populacijom ukazuje da prisustvo MetS pove ava rizik od nastanka *Alzheimer*-ove bolesti, kao i da insulinska rezistencija i dijabetes moduliraju njene klini ke manifestacije (Calvo-Ochoa et Arias 2015, Kim Et Feldman 2015, Xu et al. 2016). Prikazani podaci pokazuju i da su MD1 bolesnici sa MetS bili depresivniji u odnosu na one bez MetS. U dosadašnjoj literaturi nema podataka o uticaju MetS na pojavu depresije u MD1. Studije koje su se bavile opštom populacijom jasno ukazuju da MetS i njegove komponente pove avaju rizik za nastanak depresije (An Pan et al. 2012, Nousen et al. 2013, Vancampfort et al. 2014, Mansur et al. 2015).

Pokazano je da MD1 bolesnici sa MetS imaju zna ajno lošiji kvalitet života (QoL) u odnosu na bolesnike bez prisustva MetS. Ispitivani MD2 bolesnici sa MetS su imali lošiji skor fizi kog funkcionisanja na SF-36 upitniku u odnosu na bolesnike bez MetS. Ne postoje literaturni podaci o uticaju MetS na kvalitet života kod MD1 i MD2 bolesnika. Podaci iz opšte

populacije ukazuju da oboljeli od MetS imaju lošiji kvalitet života u odnosu na osobe bez MetS (Okosun et al. 2013, Jahangiry et al. 2016).

#### **D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije**

**Vujnic M, Peric S, Popovic S, Raseta N, Ralic V, Dobricic V, Novakovic I, Rakocevic-Stojanovic V. Metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. Muscle Nerve. 2015 Aug;52(2):273-7. doi: 10.1002/mus.24540. Epub 2015 Jun 19.**

#### **E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Ispitivanje prisustva i zna aja metaboli kog sindroma kod bolesnika sa miotoni nim distrofijama“ dr Milorada Vujni a, je prvo ovakvo istraživanje i predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju uloge i zna aja MetS kod obolelih od miotoni nih distrofija. U istraživanju je po prvi put detaljno analizirana u estalost i zna aj MetS kod bolesnika sa miotoni nim distrofijama. Dobijeni rezultati mogu imati prakti ni zna aj u simptomatskom le enju ovih bolesnika, kao i u planiranju kauzalne, genske terapije, koja je bliska realnost.

Iako u estalost MetS nije bila ve a kod bolesnika sa miotoni nim distrofijama u odnosu na kontrolne grupe, pokazano je da MetS može zna ajno komplikovati klini ku sliku i prognozu bolesti i pogoršati kvalitet života obolelih. Naime, MetS je bio povezan sa prisustvom teških sr anih poreme aja u MD1 i MD2, kao i sa spirometrijskom restrikcijom u MD1, a poznato je da su upravo kardio-respiratorni poreme aji naj eš i uzrok prevremene smrti MD bolesnika. Od posebnog zna aja je povezanost MetS sa centralnim poreme ajima (uklju uju i hemodinamske promene u krvnim sudovima glave i vrata, hiperintenzne lezije bele mase, kao i kognitivne i bihevioralne ispade), koji su od klju nog zna aja za kvalitet života obolelih od MD1 i MD2.

Na osnovu dobijenih rezultata može se posredno zaklju iti da bi adekvatna prevencija i le enje MetS moglo ublažiti onesposobljenost MD1 bolesnika, poboljšati njihov kvalitet života i prognozu bolesti.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

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 Milorada Vujni a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 30.06.2016.

lanovi Komisije:

Prof. dr Dragana Lavrni

---

Prof. dr Sr an Popovi

---

Prof. dr Nela Rašeta

---

Mentor:

Prof. Dr Vidosava Rako evi Stojanovi

---