

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.03.2017.godine, broj 5940/09, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Prevalencija i faktori rizika produženog QT intervala i QT disperzije
kod pacijenata obolelih od dijabetesa tip 2“**

kandidata dr Vladana Ninkovi a, zaposlenog u Specijalnoj bolnici „Mercur“ u Vrnja koj Banji. Mentor je Prof. dr Petar Seferovi . Komentor je Prof. dr Nebojša Lali .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Siniša Pavlovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Arsen Risti , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Svetlana Jeli , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Prof. dr Aleksandra Joti , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
5. Prof. dr Mihailo Mati , profesor u penziji

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 Vladana Ninkovi a napisana je na ukupno 50 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 5 tabela i 5 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku i biografiju kandidata.

U **uvodu** je naglašena velika ina problema iznenadne srčane smrti i njenog najznačajnijeg uzroka, akutnih ventrikularnih aritmija. Opisan je ukratko mehanizam preko kojeg repolarizacijske smetnje, odnosno produženi QT interval i QT disperzija dovode do akutnih ventrikularnih aritmija. Takođe su opisani i najznačajniji faktori rizika, uključujući i iste faktore, za nastanak produženog QT intervala.

Posebno je urađena analiza najvažnijih dosadašnjih studija koje su se bavile problemom produženog QT intervala i QT disperzije u dijabetesu tip 2.

Ciljevi rada su precizno definisani. Podrazumevaju određivanje prevalencije produženog, za srčanu frekvenciju korigovanog QT intervala (QTc) >440 ms i faktore rizika za njegovo nastajanje kod bolesnika sa dijabetesom tip 2; određivanje prevalencije visokorizičnog produženog QTc intervala (>500 ms), i faktore rizika za njegovo nastajanje kod bolesnika sa dijabetesom tip 2; određivanje prevalencije patološke QT disperzije (>80 ms), i faktore rizika za njeno nastajanje kod bolesnika sa dijabetesom tip 2.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka koja je u celini sprovedena u Nacionalnom edukacionom centru za dijabetes, Specijalnoj bolnici „Mercur“ u Vrnjačkoj Banji. U studiju je uključeno ukupno 501 bolesnik sa dijabetesom tip 2 (277 muškaraca). U standardnom EKG-u QT interval je izmeren koristeći digitalni ruler. Za srčanu frekvenciju korigovani QT interval (QTc) je izrađivan pomoću Bazget-ove formule. QTc >440 ms je smatran patološkim. QTc >500 ms je smatran za visokorizičan QTc. QT disperzija (razlika maksimalnog i minimalnog QTc u bilo kom od torakalnih odvoda) postoji ako je >80 ms. U vezi sa produženim QT intervalom i QT disperzijom je dovedeno ukupno 21 kliničkih, demografskih i laboratorijskih varijabli. Poseban akcenat je stavljen na parametre glikemijske kontrole koji su izvedeni iz dnevnog profila glikemija. Dnevni profil glikemija je rađan istoga dana kada i snimanje standardnog EKG-a. Data je precizna definicija pojedinih spornih varijabli.

Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje iz studije. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

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. Korisna **literatura** sadrži spisak od 108 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Prevalencija produženog QT intervala ($QTc > 440$ ms) u ovoj studiji je relativno velika i iznosi 44%. Sa druge strane prevalencija "visokorizično" produženog QT intervala ($QTc \geq 500$ ms) je relativno mala i iznosi 2%. Pokazano je, i kod i kod bolesnika sa urođenim i stečenim long QT sindromom, da su ventrikularne aritmije najčešće udružene sa vrednostima QTc od 500 ms ili većim. Prevalencija patološke QT disperzije (> 80 ms) je takođe mala i iznosi 3.6%. Na trajanje QTc intervala i QTc disperzije uticao je pol, pri čemu je kod bolesnika ženskog pola značajno češća pojava produženog QT intervala (> 440 ms i ≥ 500 ms) nego kod muškaraca, kao i češće zastupljena patološka QT disperzija. Univarijantnom analizom sa produženim QT intervalom u vezu su dovedeni godine života, body-mass index, koronarna bolest, retinopatija, polineuropatija, češća upotreba preparata sulfonilureje, kao i sve mere metaboličke kontrole dijabetesa, odnosa HbA1c, glukoza našte, dnevna fluktuacija glikoze (MAGE), srednja vrednost glikoze, srednja vrednost postprandijalne glukoze i trigliceridi. Bolesnici sa patološkom QT disperzijom su značajno stariji i imaju veću prevalenciju koronarne bolesti.

U multivarijantnoj logističnoj regresionoj analizi, nakon podešavanja za godine i pol bolesnika, nezavisni pokazatelji produženog QTc > 440 ms su bili: 1) srednja vrednost glukoze, 2) ženski pol, 3) koronarna bolest srca, i 4) tretman sa preparatima sulfonilureje. Sa druge strane, samo koronarna bolest srca je bila nezavisni prediktor QT disperzije > 80 ms, nakon podešavanja za pol i godine života. Nezavisni prediktori produženog QTc intervala > 500 ms su: 1) koronarna bolest, i 2) srednja vrednost glukoze. U daljem toku detaljno su opisani mogući i patogenetski mehanizmi preko kojih riziko faktori, dobijeni i univarijantnom i multivarijantnom analizom, dovode do produženog QT intervala i QT disperzije sa posebnom analizom uticaja nezavisnih prediktora. 1) Naglašeno je da hiperglikemija dovodi do produženja QT intervala putem nekoliko mehanizama; pre svega, stimulacijom protein kinaze C hiperglikemija dovodi do smanjenja sinteze i oslobađanja iz endotela izvedenog NO i posledičnog smanjenja aktivnosti Na⁺K⁺ ATPase, enzima odgovornog za održavanje bazalnog membranskog potencijala miocita i elija sprovodnog sistema. Smanjena bioaspoloživost NO u toku hiperglikemije verovatno je odgovorna i za smanjenu aktivnost Ca²⁺ ATPase, enzima u membrani miocita koji mehanizmom aktivnog transporta održava nisku koncentraciju jona Ca u eliji, usled čega dolazi do porasta influksa jona Ca u toku faze 2 akcionog potencijala i produženja QT intervala. Odgovorni mogu biti i drugi mehanizmi. 2) Uticaj ženskog pola na produženje QT intervala je ranije dobro utvrđen. Normalne odrasle ženske osobe imaju duži QT interval u odnosu na muškarce, tako da je široko prihvaćena granica na vrednost za normalni QTc interval 440 ms za muškarce i 460 ms za žene. I pored određenih teorijskih razmatranja, može se reći da je do danas elektrofiziološki substrat za polne razlike u dužini QT intervala u glavnom nepoznat. 3) Kada je u pitanju koronarna bolest odnosno hronična ishemija, produženje QT intervala je verovatno

rezultat udruženog delovanja nekoliko porema aja vezanih za ishemiju, a to su pre svega poreme eni simpatikovagalni balans, sa predominacijom tonusa simpatikusa, fibrozno tkivo nastalo kao rezultat nemih mikroinfarkta, koji udruženi sa drugim porema ajima u dijabetesu, kao što je hiperinsulinemija, elektrolitski porema aji, hipertenzija i ventrikularna hipertrofija, dovode do produženja QT intervala. 4) Kada je u pitanju uticaj preparata sulfonilureje, mogu e je da zatvaranje KATP kanala u miocitima pod dejstvom preparata sulfonilureje dovodi do depolarizacije plazma elijske membrane, otvaranja voltažnih Ca kanala uz pove anje influksa Ca jona u eliju, što urokuje produženje trajanja akcionog potencijala u toku faze 2 akcionog potencijala odnosno plato faze. Ovo rezultira produženjem QT intervala u EKG-u.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U dosadašnjim studijama koje su se bavile ovom temom, prevalencija produženog QTc i QTd u populaciji bolesnika sa dijabetesom tip 2 je upadljivo razli ita i kre e se u rasponu od 15.4% do ak 67% za QTc i od nijednog do 33% za QTd. Istaknuto je da ovakve razlike mogu proisticati iz pristrasnosti u selekciji, ili neta ne identifikacije po etka QRS kompleksa i kraja T talasa od strane ispitiva a ili softvera u slu aju automatske analize QT intervala. Kada je u pitanju QT disperzija, razlike mogu proisticati i iz razli itih arbitrarno uzetih vrednosti za patološku QTd (izme u 50 i 80 ms). Nijedna studija do sada se nije bavila prevalencijom „visoko rizi nog QTc intervala, 500 ms, i faktorima rizika za njegovo nastajanje u populaciji bolesnika sa dijabetesom tip 2. Faktori rizika za nastanak produženog QT intervala i QT disperzije kod bolesnika sa dijabetesom tip 2 u dosadašnjim studijama su razli iti i zavise pre svega od grupe testiranih varijabli. U eksperimentalnim uslovima akutna hiperglikemija izazvana intravenskim davanjem glukoze kod zdravih ispitanika nedvosmisleno dovodi do produženja QT intervala (Marfela i sar., 2000). Povezanost hiperglikemije i QT intervala pokazana je u prethodnim klini kim studijama sa bolesnicima obolelih od dijabetesa tip 2, kao i velikim

populacionom studijama bolesnika sa poremećajem metabolizma glukoze i u velikim populacijama zdravih ispitanika (Lefrandt i sar., 2000, Brown i sar., 2001, Xiang i sar., 2012). Rezultati ove studije su u saglasnosti sa ovim nalazima. Slično kao i u malom broju studija koje su se bavile tom temom (Cardoso i sar., 2001), nije nađena povezanost između hipertenzije i patološke QTd. Nalaz ove studije da je hronična ishemija faktor rizika za produženi QT interval je u saglasnosti ne samo sa nalazima studija sa bolesnicima bez dijabetesa (Dekker i sar., 2004) već i sa nalazima najznačajnijih studija preseka sa bolesnicima obolelih od dijabetesa tip 2 (Festa i sar., Veglio i sar., 2002). Ova studija je potvrdila i povezanost između hipertenzije i patološke QTd i hronične ishemije koja je više puta dokazana u populaciji bolesnika bez dijabetesa i sa dijabetesom (Ikonomidis i sar., 2000, Rana i sar., 2002). Efekat preparata sulfonilureje na pojavu kardiovaskularnih događaja kod bolesnika sa dijabetesom je još uvek kontroverzan. Sa druge strane mali broj studija se bavio uticajem preparata sulfonilureje na produženje QT intervala. U maloj grupi ispitanika, Najeed i sar. (2002) se utvrdili značajno povećanje QT intervala kod bolesnika sa dijabetesom tip 2 nakon 2 meseca tretmana glibenklamidom, za razliku od bolesnika tretiranih metforminom. Rezultati ove studije su u skladu sa ovim nalazom.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

V M Ninkovic, SM. Ninkovic, V Miloradovic, D Stanojevic, M Babic, V Giga, M Dobric, MI Trenell, N Lalic, PM Seferovic, DG Jakovljevic. **Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes.** Acta diabetol (2016) 53(5): 737–744.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "Prevalencija i faktori rizika produženog QT intervala i QT disperzije kod pacijenata obolelih od dijabetesa tip 2" dr Vladana Ninkovića kao prvi ovakav rad u našoj populaciji, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju problema produženog QT intervala i QT disperzije u populaciji bolesnika sa dijabetesom tip 2. Analizom relativno velikog broja kliničkih varijabli u relativno velikoj populaciji ovih bolesnika dobijeni su nezavisni faktori rizika za produženje QT intervala (hiperglikemija, koronarna bolest, ženski pol i upotreba preparata sulfonilureje) i QT disperzije (koronarna bolest). Istovremeno, po prvi put je određena prevalencija "visokorizičnog" QT intervala, QTc 500 ms, u populaciji bolesnika sa dijabetesom tip 2, kao i faktori rizika za njegovo nastajanje (akutna hiperglikemija i koronarna bolest). Na taj način je realno sagledan realan rizik od malignih aritmija u ovoj populaciji bolesnika, i on je relativno mali (prevalencija QTc 500 ms je 2%, a prevalencija patološke QTd je 3.6%) i taj rizik je izražen u slučaju izražene hiperglikemije ili ako istovremeno postoji koronarna bolest. Sagledavanje faktora rizika za nastanak poremećaja QT intervala u dijabetesu tip 2 omogućava preduzimanje mera prevencije što podrazumeva pre svega održavanje dobre metaboličke kontrole u ovoj populaciji bolesnika.

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 i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati

doktorsku disertaciju dr Vladana Ninkovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.4.2017.

Članovi komisije:

Prof. dr Siniša Pavlović

Prof. dr Arsen Ristić

Prof. dr Svetlana Jelić

Prof. dr Aleksandra Jotić

Prof. dr Mihailo Matić

Mentor:

Prof. dr Petar Seferović

Komentor:

Prof. dr Nebojša Lalić
