

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.11.2017. godine, broj 5940/13, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Zna aj ehokardiografije i ambulatornog pra enja arterijskog krvnog pritiska za rano otkrivanje, tok i prognozu dijabetesne kardiomiopatije“

kandidata dr Angeline Stevanovi , zaposlene u Poliklinici Euromedik u Beogradu. Mentor je Prof. dr Milica Dekleva.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandra Aran elovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
2. Prof. dr Miloš Žarkovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
3. Prof. dr Miloje Tomaševi , profesor Medicinskog fakulteta 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 Angeline Stevanovi napisana je na ukupno 58 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 17 tabela, 18 grafikona i 6 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak skra enica koriš enih u tekstu i Rose upitnik za bol u grudima.

U **uvodu** je definisano šta je to dijabetesna kardiomiopatija, koji su dokazani i pretpostavljeni patofiziološki mehanizmi nastanka i uzro ni faktori. Navedene su rane morfološke i funkcionalne promene miokarda u dijabetesnoj kardiomiopatiji, koja može dugo biti u subklini koj formi pre pojave klini kih simptoma i znakova. Na adekvatan na in je u potpunosti opisan zna aj ehokardiografije u dijagnostici dijabetesne kardiomiopatije, kako u dijagnostici strukturnih tako i funkcionalnih promena leve komore.

Tako e je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za subkliničku disfunkciju leve komore, i sistolnu i dijastolnu, koje su opisane u ranoj fazi dijabetesne kardiomiopatije. Pored prikaza konvencionalnih tradicionalno korišćenih parametara za procenu dat je i najnoviji algoritam za dijagnozu dijastolne disfunkcije leve komore kod bolesnika sa oštećenom ejekcionom frakcijom, a prema važećim preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju i Evropske asocijacije za kardiovaskularni inženjering (ASE/EACVI). Tako e je dat prikaz preporučenih parametara tkivnog Dopplera u proceni subkliničke longitudinalne sistolne disfunkcije leve komore, osvrt na rezultate dosadašnjih istraživanja, kao i detaljni prikaz savremenije ehokardiografske metode za procenu sistolne longitudinalne funkcije leve komore, koja je zasnovana na proceni mehaničkog rada miokarda tehnikom praćenja pojedinačnih tačaka miokarda, odnosno tehnikom speckle tracking-a. Tako e je na adekvatan način prikazan značaj ambulatornog monitoringa arterijskog krvnog pritiska kod dijabetičara, kao i prognostički značaj profila krvnog pritiska u toku noćnog

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od procene uloge tkivnog Dopplera, parametara miokardne deformacije i profila 24h arterijskog krvnog pritiska kod asimptomatskih bolesnika sa Diabetes mellitus-om (DM) tip 2 u ranom otkrivanju dijabetesne kardiomiopatije. Tako e kao cilj rada navedena je i procena prognostičkog značaja tkivnog Dopplera, parametara miokardne deformacije i noćnog pada krvnog pritiska koji je manji od 10% (non-dipping profil) za pojavu neželjenih kardijalnih događaja tokom trogodišnjeg praćenja bolesnika sa Diabetes mellitus-om tip 2.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj, kohortnoj studiji, koja je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. U studiju je uključeno 121 dijabetičar, sa trajanjem DM tip 2 najmanje 5 godina i grupa od 41 zdravih, po starosti i polu uporedivih ispitanika. Svi dijabetičari uključeni u istraživanje bili su asimptomatski, bez bilo kakvih kardiovaskularnih tegoba, što je potvrđeno Rose upitnikom za bol u grudima, bez kliničkih manifestacija dijabetesnih komplikacija i sa oštećenom ejekcionom frakcijom, a što je utvrđeno na osnovu kliničkog pregleda, elektrokardiograma i ehokardiograma.

Svim ispitanicima uključanim u studiju uzete su antropometrijske mere i urađene laboratorijske analize sa laboratorijskim parametrima dijabetesne kontrole i metaboličkog statusa (glikemija, HbA1c, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, lipidni status, mikroalbuminuria). Svim ispitanicima je urađen ambulatorni monitoring krvnog pritiska

(ABPM) i ehokardiogram. Dimenzije, volumeni leve pretkomore i komore procenjeni su ehokardiografski, kao i svi konvencionalni Doppler parametri. Metodom tkivnog Doppler-a merene su brzine u nivou medijalnog anulusa (Em, Am, Sm), uključujući i brzinu izovolumetrijske kontrakcije (IVCv), vreme akceleracije IVCv i akceleraciju tokom izovolumetrijske kontrakcije (IVA), odnos E/Em i tkivni indeks miokardne performanse (tMPI).

Globalni longitudinalni strejtni (GLS) određen je dvodimenzionalnom speckle-tracking metodom.

Svi pacijenti su praćeni tri godine. Praćenje je pojava nekog od neželjenih kardijalnih događaja (infarkt miokarda, koronarna revaskularizacija, stabilna ili nestabilna novonastala angina i srčana insuficijencija).

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 112 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ispitanici u ovoj studiji su bili po godinama starosti i polu potpuno uporedivi. Osim glikemije i HbA1c dijabetičari su imali statistički značajno više vrednosti mokraćne kiseline i mikroalbuminurije. Dijabetičari su takođe imali statistički značajno veći promer i indeks volumena leve pretkomore, indekse oba volumena leve komore, kao i indeks njene mase. Što se tiče parametara konvencionalnog i tkivnog Doppler-a u grupi dijabetičara nađene su statistički značajno niže vrednosti za ranu dijastolnu transmitralnu brzinu (E), značajno više vrednosti za kasnu dijastolnu transmuralnu brzinu (A), zatim statistički značajno niže vrednosti za ranu tkivnu brzinu (Em), brzinu izovolumetrijske kontrakcije (IVCv) i vreme akceleracije IVCv i značajno više vrednosti E/Em, što ukazuje na LVDD i lošiju globalnu funkciju leve komore kod dijabetičara. Među tim E/Em > 15 imalo je samo 11 bolesnika, što je 6,8% u odnosu na ukupan broj ispitanika, odnosno 9,1% u odnosu na ukupan broj dijabetičara. Globalni longitudinalni strain leve komore (GLS) je bio signifikantno niži, odnosno manje negativan kod dijabetičara u poređenju sa kontrolnom grupom, sugerirajući i lošiju longitudinalnu sistolnu funkciju leve komore u grupi dijabetičara. Daljom statističkom analizom pokazana je značajna korelacija GLS sa laboratorijskim pokazateljima metaboličkog statusa, gde je pokazano da što su veće vrednosti glikemije, HbA1c i mokraćne kiseline GLS je niži, odnosno manje negativan. Osim toga GLS je značajno korelirao i sa

ehokardiografskim parametrima i indeksima geometrije leve pretkomore i komore, gde je pokazano da što je veći i dijametar leve pretkomore (LA), indeks njenog volumena (LAVI), kao i indeksi volumena leve komore (EDVI, ESVI) to je GLS niži, odnosno manje negativan. GLS je statistički značajno korelirao i sa parametrima konvencionalnog i tkivnog Doppler-a, gde je svakako najznačajnija korelacija sa indeksom E/Em, koji predstavlja obavezni dijagnostički kriterijum za dijastolnu srčanu insuficijenciju i neinvazivni pokazatelj pritiska leve komore na kraju dijastole. Pokazano je da što je veći i indeks E/Em globalni longitudinalni strain leve komore je niži, odnosno manje negativan. Nalaz je sličan i kada je u pitanju tMPI, koji predstavlja jednostavan indeks u proceni kako globalne tako i regionalne miokardne funkcije, gde je porast ovog indeksa bio praćen sniženjem GLS. Značajan nalaz je i korelacija GLS sa IVCv, kao mere kontraktilnosti leve komore, što je bila manja brzina izovolumetrijske kontrakcije bio je i manji, odnosno manje negativan GLS.

U daljoj analizi određena je granica na vrednost GLS od -17% sa senzitivnošću od 78% i specifičnošću od 75% (AUC 0,783, $p=0,004$) i čak 40% dijabetičara (49/121) je imalo abnormalne vrednosti GLS, odnosno lošiju sistolnu funkciju leve komore.

ABPM je pokazao da je procentualni pad sistolnog krvnog pritiska u toku noći bio ekvivalentno signifikantno niži u grupi dijabetičara, gde je čak 38 bolesnika (31%) imalo noćni pad sistolnog krvnog pritiska manji od 10%, a čak njih 14 je imalo porast krvnog pritiska u toku noći (inverzni dipperi).

Dalja korelaciona analiza je pokazala da što je bio veći i volumen leve pretkomore, veći i indeks E/Em, niži, odnosno manje negativan GLS i tMPI viših vrednosti, odnosno lošija i dijastolna i globalna sistolna funkcija leve komore, procentualni pad krvnog pritiska u toku noći je bio manji. Određena je i granica na vrednost za sistolni krvni pritisak u toku noći od 119 mmHg sa senzitivnošću od 78% i specifičnošću od 82% (AUC 0,823, $p=0,001$).

Od ukupno 162 ispitanika kod njih 9, iz grupe dijabetičara (9/121, odnosno 7,4%), je došlo do pojave nekog od neželjenih kardijalnih događaja. U daljoj statističkoj analizi metodom univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije analiziran je prediktivni značaj pojedinih varijabli. Definitivni model je imao samo tri prediktora: GLS, sistolni pritisak u toku sna i E/Em. Iz modela se vidi da je povećanje vrednosti svakog od prediktora pratio povećanje šanse da dođe do neželjenog događaja. Za GLS je obrnuto, jer se on meri u negativnim vrednostima pa je smanjenje negativnosti isto što i povećanje pozitivnosti.

Dijabetičari sa $E/Em > 15$, $GLS < -17\%$ i sa sistolnim krvnim pritiskom u toku noći > 119 mmHg su bili u daleko većem riziku od pojave nekog od neželjenih kardijalnih

dogaja u toku perioda praenja, što je tako e utvr eno i Kaplan-Meier krivama preživljavanja i Log Rank testom.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Morfološka manifestacija dijabetesne kardiomiopatije u studiji Somaratne i saradnika iz 2011. godine predstavljala je postojanje hipertrofije leve komore na ehokardiogramu u ak 37% dijabeti ara sa DM tip 2 i bez istorije hipertenzije. U našem istraživanju indeks mase leve komore (LVMI) je bio statisti ki zna ajno viši u odnosu na kontrolnu grupu zdrvih, ali svakako niži od LVMI u ranijim istraživanjima u kojima je grupa dijabeti ara pore ena sa zdravim ispitanicima (Hiroyama i saradnici 2000., Nakai i saradnici 2009.). Za razliku od naše studije u ranijim istraživanjima grupa dijabeti ara je obuhvatala i one sa hipertenzijom, zbog ega je udruženost DM i hipertenzije rezultirala ve im LVMI i ve om relativnom debljinom zida.

U našem istraživanju bolesnici sa DM tip 2 u pore enju sa kontrolnom grupom razlikovali su se i po drugim parametrima i indeksima geometrije leve pretkomore i komore. U grupi dijabeti ara statisti ki su zna ajno bile više vrednosti dijametra leve pretkomore, indeksa njenog volumena, što svkako predstavlja morfološke promene uslovljene dijastolnom disfunkcijom leve komore (LVDD), a što je pokazano i u istraživanju Tei i saradnika iz 2010. Dijabeti ari mogu duže vreme biti bez simptoma, tako da rano otkrivanje promena u sr anoj strukturi i funkciji može pomo i u identifikaciji bolesnika sa pove anim rizikom za razvoj kongestivne sr ane insuficijencije.

Obe subklini ke disfunkcije, i sitolna i dijastolna, su opisane u ranoj fazi dijabetesne kardiomiopatije (Fonseca i saradnici 2004., Nakai i saradnici 2009., Karagöz i saradnici 2015.). U brojnim ranijim studijama pokušano je da se utvrdi prevalenca LVDD u asimptomatskih dijabeti ara (Nicolino i saradnici 1995., Hiramatsu i saradnici 1992., Di Bonito i saradnici 1996.) u kojima je ta prevalenca podcenjena jer nije koriš en tkivni Doppler i nisu identifikovani oni sa LVDD po tipu pseudonormalizacije, kojih je u studiji Poulsena i saradnika iz 2002. bilo ak 18% , dok je u istraživanju From i saradnika iz 2010. u grupi od 1760 asimptomatskih dijabeti ara u estalost subklini ke LVDD, definisane indeksom $E/Em > 15$, bila 23%.

U našem istraživanju indeks $E/Em > 15$ imalo je 11 bolesnika, što je 6,8% u odnosu na ukupan broj ispitanika, odnosno 9,1% u odnosu na ukupan broj dijabeti ara. U istraživanju From-a i saradnika nije bilo kontrolne grupe zdrvih ispitanika, ve su uklju eni samo

dijabeti ari, koji su podeljeni u dve grupe na osnovu vrednosti indeksa E/Em i bili su ve e prose ne starosti u odnosu na naše ispitanike. Osim toga u našem istraživanju svi dijabeti ari su bili normotenzivni i bez komplikacija še erne bolesti, dok u istraživanju From i saradnika 86% bolesnika je imalo pored dijabetesa i hipertenziju, a 36% dokazanu koronarnu bolest u ukupnom uzorku, 41 odnosno ak 91% je imalo hipertenziju, a 43% dokazanu koronarnu bolest u grupi sa indeksom E/Em>15.

Ommen i saradnici su pokazali u svom istraživanju iz 2000. da je indeks E/Em najprecizniji neinvazivni prediktor pritiska punjenja, a Hillis i saradnici u istraživanju iz 2004. da je indeks E/Em 15 snažan prediktor preživljavanja nakon akutnog infarkta miokarda.

U našem radu indeks E/Em je i u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi bio najснаžniji prediktor neželjenih kardijalnih doga aja.

Nedavna istraživanja su pokazala da se longitudinalna sistolna disfunkcija, pre nego dijastolna disfunkcija leve komore, treba smatrati prvim markerom prekliničke forme dijabetesne kardiomiopatije u bolesnika sa o uvanom ejectionom frakcijom i bez prisutne sr ane insuficijencije (Ernande i saradnici 2011., Cognet i saradnici 2013.).

Jedan od ranije predloženih parametara za procenu sistolne funkcije je maksimalna brzina sistolnog talasa (Sm) procenjena tehnikom tkivnog Doppler-a. Pokazano je da je ova brzina u nivou mitralnog anulusa nezavisni prediktor u prognozi pacijenata sa hroničnom sr anom insuficijencijom i jednostavna mera sistolne funkcije leve komore (Nikitin i saradnici 2006) . U našem istraživanju postojala je statistička zna ajna razlika između grupa, sa nižim Sm u grupi dijabetičara ($p<0,05$) u bazi nim uslovima, što je u skladu sa istraživanjem Nakai i saradnika iz 2009. Me utim u našem istraživanju sistolna tkivna brzina Sm se nije pokazala zna ajnom u predikciji neželjenih kardijalnih doga aja.

Sobzirom da je izovolumetrijska faza nezavisna od optere enja tkivni Doppler parametri mereni u toku te faze, kao što su brzina izovolumetrijske kontrakcije (IVCv) i akceleracija (IVA), dokazani su u proceni miokardne kontraktilnosti obe komore (Edvardsen i saradnici 2002., Li X i saradnici 2003., Hashimoto i saradnici 2005., Schattke i saradnici 2010., Tayyareci i saradnici 2008. I 2009., Salem Omar i saradnici 2012.).

U našem istraživanju IVCv je bila signifikantno niža u grupi dijabetičara u pore enju sa normalnom grupom, ali kao i Sm bez prediktivnog zna aja za pojavu neželjenih kardijalnih doga aja, dok za IVA razlika između grupa nije bila statistički zna ajna.

Jednostavan indeks u proceni rane faze dijabetesne kardiomiopatije je i tkivni indeks miokardne performanse (tMPI), kao indeks globalne funkcije leve komore (Pattoneri i saradnici 2008., Turfan i saradnici 2012., Biering-Sørensen i saradnici 2015.). U našem istražianju indeks

miokardne performanse procenjen tehnikom tkivnog Doppler-a je bio signifikantno viših vrednosti u grupi dijabeti ara u odnosu na kontrolnu grupu, ime je ukazivao na lošiju globalnu funkciju leve komore kod bolenika sa DM tip 2, ali bez sposobnosti predikcije neželjenih kardijalnih događaja.

Savremeniji na in procene sistolne longitudinalne funkcije leve komore je dvodimenzionalna speckle tracking analiza.

U istraživanju Nakai i saradnika iz 2009. čak 43% dijabeti ara je imalo abnormalne vrednosti GLS, a u istraživanju Ermande i saradnici iz 2014. Godine 23% dijabeti ara sa o uvanom ejectionom frakcijom imalo longitudinalnu sistolnu disfunkciju leve komore determinisanu $GLS < -18\%$. Međutim, u studiji preseka Jensen i saradnika iz 2015., gde je bila uključena grupa od 1065 bolesnika sa DM tip 1 i kontrolna grupa od 198 zdravih ispitanika, GLS je bio snižen samo kod dijabeti ara sa hiperalbuminurijom, dok se kod ostalih nije razlikovao u poređenju sa kontrolnom grupom.

U našem istraživanju GLS je bio statistički značajno niži u grupi dijabeti ara u poređenju sa kontrolnom grupom, sugerirajući i lošiju sistolnu funkciju leve komore. Globalni longitudinalni strain je korelirao sa laboratorijskim pokazateljima metaboličkog statusa, gde je pokazano da što su veće vrednosti glikemije, HbA1c i mokraćne kiseline GLS je niži, odnosno manje negativan, sugerirajući i povezanost lošije sistolne funkcije sa lošijim metaboličkim statusom. Značajna je korelacija sa parametrima geometrije leve pretkomore i komore, što je veći bio volumen leve pretkomore, oba volumena leve komore i njen indeks mase to je GLS bio niži, odnosno leva komora lošije sistolne funkcije. Takođe je značajna i korelacija sa tkivnim Doppler parametrima i indeksima, GLS je bio niži, odnosno leva komora lošije sistolne funkcije što je veći bio indeks E/Em i tMPI, a niža brzina izovolumetrijske kontrakcije IVCv.

Granična vrednost abnormalnog GLS u našem radu je bila -17% (senzitivnost 78% i specifičnost 75%) i čak 40% dijabeti ara (49/121) je imalo abnormalne vrednosti GLS, odnosno lošiju sistolnu funkciju leve komore.

I pored brojnih istraživanja dijagnostička i posebno prognostička uloga globalnog longitudinalnog strain-a je još uvek nedovoljno razjašnjena. U našem istraživanju GLS se i u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi pokazao kao dobar prediktor pojave neželjenih kardijalnih događaja. Iz modela se vidi da smanjenje vrednosti GLS doprinosi većoj šansi da dođe do neželjenog događaja.

U našem istraživanju 31% dijabeti ara (38/121) je imalo noćni pad sistolnog krvnog pritiska $< 10\%$, međutim u toj grupi je čak 14 dijabeti ara, koji su prethodno smatrani

normotenzivnim, imalo porast sistolnog krvnog pritiska u toku no i (inverzni dipperi), a tako e je i dijastolni krvni pritisak u toku sna bio signifikantno viši u grupi dijabeti ara. Ovaj nalaz je veoma znaajan sobzirom da je u metaanalizi Cuspidi i saradnika iz 2016. pokazana povezanost između u no ne hipertenzije i poveane verovatno e subkliničkih sranih i karotidnih strukturnih promena. Ja a prediktivna vrednost sistolnog krvnog pritiska u toku no i dokazana je u 24 prospektivne studije na 23856 hipertenzivnih bolesnika i 9641 individua iz populacione kohorte (Hansen i saradnici 2011.)

U našem radu procentualni pad sistolnog krvnog pritiska u toku no i <10% je bio linearno povezan sa pojavom neželjenog kardijalnog doga aja. U univarijantnoj analizi pokazao se kao dobar prediktor pojave neželjenih kardijalnih doga aja, ali ne i u multivarijantnoj analizi. Mnogo snažniji prediktor za pojavu nekog od neželjenih kardijalnih doga aja i u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi je bio sistolni pritisak u toku sna.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

Angelina Stevanovic, Milica Dekleva. The importance of subclinical left ventricular dysfunction and blood pressure pattern in asymptomatic type-2 diabetic patients: the diagnostic and prognostic significance of Tissue Doppler parameters, left ventricular global longitudinal strain, and nighttime blood pressure during sleep. **(rad je prihva en za publikovanje dana 18.07.2017. u Journal of Diabetes and its Complications, publikovan online 15.09.2017., DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.07.022> .**

E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacija „Zna aj ehokardiografije i ambulatornog pra enja arterijskog krvnog pritiska za rano otkrivanje, tok i prognozu dijabetesne kardiomiopatije“ dr Angeline Stevanovi , predstavlja originalni nau ni doprinos u boljem razumevanju morfoloških i funkcionalnih promena leve sr ane komore kod ovog patološkog stanja. Imaju i u vidu da bolesnici sa diabetesnom kardiomiopatijom mogu dugo biti bez manifestnih kliničkih simptoma i znakova, klasi ni Doppler ehokardiografski indeksi udruženi sa elementima mehanike leve komore su nabolji put za dijagnostiku i pravovremene terapijske korake i u kombinaciji sa metodom ambulatornog monitoringa krvnog pritiska omogu avaju bolju stratifikaciju rizika kod dijabeti ara.

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, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Angeline Stevanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 28.06.2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Aleksandra Aranđelković

Prof. dr Miloš Žarković

Prof. dr Miloje Tomasević

Mentor:

Prof. dr Milica Dekleva
