

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.03.2018. godine, broj 5940/15, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Odnos aerobnog kapaciteta, dijasolne funkcije leve komore i autonomnog balansa srca kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2“

kandidata dr Vladana Vukomanović, zaposlenog u Klinici za internu medicinu Kliničko bolničkog centra „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu. Mentor je Prof.dr Vera Čelić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Petar Otašević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof.dr Predrag Mitrović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. N.Sar.dr Biljana Penčić-Popović, naučni saradnik Medicinskog fakulteta u Beogradu

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 Vladana Vukomanović napisana je na ukupno 99 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 26 tabela, 19 grafikona i 7 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisana šećerna bolest tipa 2, učestalost i njene komplikacije. Jasno je definisana dijabetesna kardiomiopatija, njeni potencijalni patološki mehanizmi, faze u razvoju i mogućnost transtorakalne ehokardiografske procene dijasolne funkcije leve komore. Takođe je opisana dijabetesna autonomna neuropatija (DAN) kao komplikacija šećerne bolesti i njene kliničke manifestacije na kardiovaskularnom sistemu. Opisan je modalitet

funkcionisanja autonomnog nervnog sistema srca i mogućnosti dijagnostike kardiovaskularne autonomne neuropatije (KAN) preko merenja varijabilnosti srčane frekvencije i srčane frekvencije u oporavku nakon kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem. Jasno je predstavljena metodologija procene varijabilnosti srčane frekvencije u vremenskom i frekventnom domenu. U sklopu procene aerobne sposobnosti opisan je način izvođenja kardiopulmonalnog testa na pokretnoj traci i značaj parametara tokom testa.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja razlike u aerobnom kapacitetu, ehokardiografskim karakteristikama i autonomnom balansu srca između pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i kontrolnom grupom zdravih ispitanika. Takođe, kao cilj rada navedeno je i utvrđivanje odnosa između aerobne sposobnosti, dijastolne funkcije leve komore i autonomne modulacije srca kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kontrolne grupe zdravih.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji koja je sprovedena je na Klinici za internu medicinu Kliničko bolničkog centra „Dr Dragiša Mišović-Dedinje” u Beogradu, a odobrena je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Navedeni su kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije i definisane grupe ispitanika. Detaljno je opisan protokol istraživanja koji se sastojao od antropometrijskih merenja, laboratorijskih analiza, standardnog 12-kanalnog EKG zapisa, ehokardiografskog ispitivanja, nošenja 24h Holter EKG-a i kardiopulmonalnog testa opterećenja na pokretnoj traci. Konvecionalnom transtorakalnom ehokardiografijom u M i 2 D modu, pulsним i tkivnim Dopplerom urađena su potrebna merenja pomoću kojih se procenjivala sistolna i dijastolna funkcija leve komore. Na osnovu 24-časovnog Holter EKG monitoringa procenjena je varijabilnost srčane frekvencije u vremenskom i frekventnom domenu. Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci prema modifikovanom rampiranom *Bruceovom* protokolu omogućio je merenje najviše dostignute potrošnje kiseonika (VO_2 peak), anaerobnog praga i razlike srčane frekvence na kraju opterećenja i nakon prve minute u oporavku.

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 145 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U istraživanje je uključeno 53 ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 starosne dobi od 40 do 65 godina i 56 ispitanika bez šećerne bolesti i drugih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti slične starosne dobi koji su sačinjavali kontrolnu grupu. Prosečna starost ispitanika sa dijabetesom nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na zdrave ispitanike. Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti pola. U posmatranim grupama nije bilo razlike prema navici pušenja. Ispitanici se nisu razlikovali u nivou ukupnog holesterola ali je nivo triglicerida značajno viši kod dijabetičara. Prosečno trajanje dijabetesa iznosilo je 6 godina. Prosečne vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska nisu se statički značajno razlikovale između posmatranih grupa.

Oboleli od dijabetes melitusa tip 2, u poređenju sa zdravim ispitanicima imali su značajno niže vrednosti parametara vremenskog (SDNN, SDANN, SDNN index, RMSSD i p50NN) i frekventnog domena (LF, HF i TP tokom dana, noći i tokom 24h). Dijabetičari su imali značajno višu srčanu frekvenciju u miru i sporiji oporavak srčane frekvencije na kraju prvog minuta (HRR1.minut) nakon završetka kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem. U poređenju sa zdravima, oboleli od šećerne bolesti tip 2 imali su značajno niži odnos E/A, manju brzinu pokreta septalnog (e'sept) i lateralnog (e'lat) segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli a više vrednosti E/e'sept, E/e'lat i E/e'prosečno. Ispitanici su se takođe značajno razlikovali i u indeksiranom volumenu leve pretkomore (IVLP), koja je bila veća kod dijabetičara. Sistolna funkcija leve komore procenjena ejakcionom frakcijom bila je očuvana u obe grupe ali je ipak statički značajno niža kod dijabetičara. Zastupljenost dijastolne disfunkcije je bila viša kod obolelih od šećerne bolesti tip 2 (74%) u poređenju sa zdravim ispitanicima (30%), a prema stepenu dijastolne disfunkcije u odnosu 58,5% prema 28,6% za DD I stepena i 15,1% prema 1,8% za DD II stepena. Zdrave osobe imale su značajno višu aerobnu sposobnost procenjenu na osnovu ergospirometrijskog testa i najviše postignute potrošnje kiseonika (VO₂ peak) izražene u apsolutnim i relativnim jedinicama. Oboleli od dijabetesa su značajno ranije dostizali anaerobni prag.

Nivo glikemije i vrednost glikoziliranog hemoglobina, (HbA1c) bili su u značajnoj korelaciji sa parametrima dijastolne funkcije. Parametri varijabilnosti srčane frekvence u vremenskom (SDNN, SDANN i SDNN index) i frekventnom domenu (LF, HF i TP) bili su

značajno negativno povezani sa vrednostima glikemije i HbA1c. Nivo glikemija i HbA1c su u statistički značajnom negativnom odnosu sa vršnom potrošnjom kiseonika (VO_2 peak) i srčanom frekvencom na kraju prvog minuta oporavka (HRR1.minut). Varijable koje karakterišu dijastolnu disfunkciju značajno koreliraju sa vršnom potrošnjom kiseonika. Parametri varijabilnosti srčane frekvence u vremenskom domenu (SDNN, SDANN i SDNN index) i frekventnom domenu (LF, HF, TP) bili su značajno pozitivno povezani sa VO_2 peak.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U našoj studiji autonomnu funkciju srca smo procenili praćenjem parametara varijabilnosti srčane frekvencije (HRV) na osnovu zapisa 24h Holter EKG-a i srčane frekvencije u oporavku na kraju prvog minuta odmora (HRR1.minut) nakon kardiopulmonalnog testa. Parametri HRV u vremenskom domenu su bili značajno niži kod ispitanika sa dijabetesom što je u saglasnosti sa većinom drugih studija (Kudat i sar., 2006, Poanta i sar., 2011, Fakhrazadeh i sar., 2012). Parametri HRV u frekventnom domenu (LF, HF, LF/HF) su sniženi kod dijabetičara u većini prethodnih studija. Naše istraživanje je pokazalo da su LF i HF značajno niži kod dijabetičara ali ne i njihov odnos LF/HF a isto su dokazali Kudat i sar., 2006. Srčana frekvenca u oporavku nakon prve minute bila je značajno snižena kod dijabetičara kao i u prethodnim istraživanjima (Liu i sar., 2016, Hillis i sar., 2012, Valensi i sar., 2011, Panzer i sar., 2002).

Procenat dijastolne disfunkcije kod dijabetičara u našem istraživanju iznosio je 74% slično kao što su dokazali i drugi autori (Habek i sar., 2014, Nikhil i sar., 2013, Shrestha i sar., 2009). U istraživanjima drugih autora procenat dijastolne disfunkcije bio je manji od 40 do 60% (Poulsen i sar., 2010, Patil i sar., 2011, Poirier i sar., 2001). Povezanost redukovane varijabilnosti srčane frekvencije sa dijastolnom disfunkcijom leve komore je i ranije dokumentovan (Habek i sar., 2014, Pop-Busui i sar., 2013, Imam i sar., 2015) a to je i naša ispitivanje pokazalo.

Aerobna sposobnost u dijabetesu tip 2 je malo istraživana. U našoj studiji dijabetes je udružen je sa smanjenim aerobnim kapacitetom što je potvrđeno i u ranijim istraživanjima (Regensteiner i sar., 2009, Fang i sar., 2005, Gusso i sar., 2008, Nadeau i sar., 2009, Wilkerson i sar., 2011, O'Connor i sar., 2012). U našem istraživanju smanjena potrošnja kiseonika bila je značajno povezana sa slabom kontrolom glikemije, sa poremećenom dijastolnom funkcijom i smanjenom varijabilnošću srčane frekvencije. I u drugim studijama

kod pacijenata sa dijabetesom, različite varijable su doprinosile smanjenju pika VO₂, kao što je loša kontrola glikemije (Vanninen i sar., 1992; Demir i sar., 2001; Fang i sar., 2005, prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore (Poirier i sar., 2000; Poanta i sar., 2011, Gürdal i sar., 2015), smanjena varijabilnost srčane frekvencije (Erdogan i sar., 2011, Poanta i sar., 2011).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Vukomanovic V, Tadic M, Suzic-Lazic J, Kocijancic V, Celic V. **The relationship between heart rate variability and left ventricular layer-specific deformation in uncomplicated diabetic patients.** Int J Cardiovasc Imaging. 2017 Apr;33(4):481-490.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Odnos aerobnog kapaciteta, dijastolne funkcije leve komore i autonomnog balansa srca kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2“ dr Vladana Vukomanović predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja dijabetesa tip 2 na autonomni balans srca, dijastolnu funkciju leve komore i aerobni kapacitet. Pokazano je da varijabilnost srčane frekvencije procenjena na osnovu parametara u vremenskom i frekventnom domenu može predstavljati osetljiv marker poremećenog autonomnog balansa srca u šećernoj bolesti tipa 2. U ovoj studiji smo dokazali značajne promene u dijastolnoj funkciji leve komore dijabetičara koje se konvencionalnom ehokardiografijom i metodama pulsno i tkivnog Dopplera mogu otkriti u početnim fazama bolesti. Pokazano je da kardijalna autonomna disfunkcija i poremećena dijastolna funkcija mogu igrati važnu ulogu u razvoju dijabetesne bolesti srca i zato dijastolnu disfunkciju i kardiovaskularnu autonomnu neuropatiju uvek treba tražiti zajedno u najranijim fazama dijabetesa. Određivanje varijabilnosti srčane frekvencije u skriningu obolelih od šećerne bolesti tip 2 može biti korisno u identifikaciji pacijenata sa višim rizikom od kardiovaskularnih događaja, koji bi mogli da imaju korist od agresivnijeg tretmana. Pokazano je da šećerna bolest značajno utiče na smanjenje aerobne sposobnosti i da je loša kontrola glikemije značajno povezana sa smanjenim aerobnim kapacitetom. Ergospirometrijsko testiranje može da pruži važne podatke o ranim poremećajima aerobnog kapaciteta ovih bolesnika i usmeriti lečenje adekvatnim farmakološkim i nefarmakološkim merama (npr. doziranoj fizičkoj aktivnosti, koja povoljno utiče na autonomni balans i aerobnu sposobnost).

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 Vladana Vukomanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20.04.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Petar Otašević

Prof. dr Predrag Mitrović

N.S. dr Biljana Penčić-Popović

Mentor:

Prof. dr Vera Ćelić
