

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj 18.04.2019. godine, odlukom broj 9700/03-OA, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„EFEKAT BARIJATRIJSKE HIRURGIJE NA KARDIOPULMONALNI
FUNKCIONALNI KAPACITET KOD BOLESNO GOJAZNIH OSOBA“**

kandidata **dr Olge Nedeljković-Arsenović**, zaposlene na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Mentor je **Prof. dr Ivana Nedeljković**, Profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Komentor je **Prof. dr Dejan Radenković**, Profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. **Prof. dr Ana Đorđević Dikić**, Profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. **Prof. dr Branko Beleslin**, Profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. **Doc. dr Snežana Polovina**, Docent Farmaceutskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Olge Nedeljković-Arsenović napisana je na ukupno 122 strane i podeljena na sledeća poglavlja: Uvod, Ciljevi istraživanja, Metodologija, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. U disertaciji se nalaze ukupno 22 tabele, 22 grafikona, 3 slike, 3 originalna crteža, kao i 329 referenci iz savremene i značajne naučne literature. Doktorska disertacija pored navedenog sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak skraćenica korišćenih u tekstu i zahvalnicu.

U **Uvodu** je definisan problem gojaznosti i viška telesne mase, njena klasifikacija i metode merenja u organizmu. Takođe, prikazana je prevalencija javljanja gojaznosti kod nas i u svetu, kao i osvrt na dosadašnja istraživanja i postojeću literaturu. Opisana je funkcija masnog tkiva u organizmu i njegova anatomska lokalizacija. Posebna pažnja posvećena je kardiovaskularnim bolestima usled gojaznosti, kao i karakteristikama kardiopulmonalnog kapaciteta kod pomenute populacije. Detaljno je opisan ergospirometrijski test kao jedini sveobuhvatni, objektivni instrument merenja kardiopulmonalnog kapaciteta sa svim parametrima. Na adekvatan način prikazane su savremene metode lečenja morbidne gojaznosti tačnije sve tehnike operativnog tretmana patološke gojaznosti, kao i alternativne mogućnosti njenog lečenja.

Ciljevi istraživanja su precizno i jasno definisani. Sastoje se od ispitivanja efekata barijatrijske hirurgije na funkcionalni kapacitet bolesnika posle šest meseci od hirurške intervencije. Takođe, procenjivan je uticaj barijatrijske hirurgije na klasične faktore rizika za kardiovaskularna oboljenja, kao što su hipertenzija, dijabetes melitus, hiperholesterolemija i hiperlipidemija nakon istog perioda. Praćen je stepen održanja telesne mase posle pet godina od barijatrijske operacije, kao i povezanost redukcije telesne mase i kliničkih efekata hirurškog lečenja gojaznosti. Na kraju, ispitivan je i tražen predlog konkretnih mera za poboljšanje funkcionalnog kapaciteta i redukciju pratećih komorbiditeta.

U poglavlju **Metodologija** navedeno je da je sprovedeno istraživanje urađeno po tipu retrospektivne studije preseka svih bolesnika koji su upućeni na operativno lečenje gojaznosti. U drugom koraku, izdvojeni su samo ispitanici koji su ispunili sve kriterijume za uključanje i urađena je prospektivna studija serije slučajeva ovih pacijenata šest meseci nakon hirurškog lečenja. Studijsku populaciju činilo je 66 ekstremno gojaznih bolesnika koji su se hirurški operisali u KCS između 1.06.2011-31.12.2012.godine. Svi pacijenti su pregledani u Kliničkom Centru Srbije, u Kabinetu za Ergospirometriju. Pre samog početka učestvovanja u studiji, oni su potpisali saglasnost, tačnije pristanak informisanog pacijenta. Samo istraživanje odobreno je od strane etičkog komiteta KCS. Takođe, ispitivanje je odobrio i etički odbor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Protokol testiranja i parametri koji su korišćeni u studiji detaljno su napisani. Snaga studije i statistička obrada podataka prikazani su u ovom poglavlju.

U poglavlju **Rezultati** opisani su 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 i predstavljaju jasne odgovore na postavljene ciljeve istraživanja.

U poglavlju **Literatura** naveden je spisak od 329 referenci iz savremene i značajne naučne literature, koje su citirane u radu, a na kraju naveden je i **spisak skraćénica** korišćenih u tekstu.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Istraživanje efekata barijatrijske hirurgije na kardiopulmonalni kapacitet kod bolesno gojaznih osoba pokazalo je poboljšanje funkcionalnog kapaciteta za 20% šest meseci nakon operacije. Dobijene vrednosti komparabilne su sa vrednostima iz literature koje se kreću od 10 do 32%. U ukupnoj populaciji od 66 morbidno gojaznih bolesnika operisanih barijatrijskom hirurgijom, dominira ženska populacija sa 77,3%, prosečne starosti oko 40 godina, prosečnog BMI 43kg/m². Ostvareni procenat gubitka viška telesne mase iznosio je 54,18 ± 25,91% posle šest meseci, dok je u apsolutnom broju taj gubitak iznosio oko 30kg. Nakon urađenog gastričnog bajpasa viđeno je klinički značajno smanjenje broja pacijenata sa pratećim komorbiditetima i to dijabetesom i insulinskom rezistencijom, kao i opstruktivnim apneja sindromom tokom sna. Gledajući udružene komorbiditete dijabetes i insulinsku rezistenciju, zabeležena je redukcija sa 35% na 14% ispitanika. Nakon učinjenog hirurškog tretmana veći broj pacijenata promenio je način života u smislu prelaska sa sedentarnog u fizički aktivan život (63,6%). Dobijena je statistička značajnost u pogledu redukcije antidijabetične terapije. Takođe, broj lekova za hipertenziju se smanjio.

Posmatrajući parametre funkcionalnog kapaciteta tokom ergospirometrijskog testa rađenog na pokretnoj traci prema Brus (Bruce) protokolu, dobijeno je poboljšanje kardiorespiratorne funkcije posle šest meseci od hirurškog tretmana. Od plućnih parametara značajno se popravila ventilatorna efikasnost (smanjena efikasnost bila je na početku kod 24% ispitanika, posle tretmana zabeležena samo kod 9% pacijenata), forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (povećao se za 20%), rezerva disanja (poboljšana za 15%) posle gubitka telesne mase. Znatna redukcija telesne mase uticala je na povećanje potrošnje kiseonika i rast kiseoničnog pulsa tokom testa fizičkim opterećenjem, kao i na bolju toleranciju napora, kondiciju i duže trajanje testa.

Benefit gastričnog bajpasa u smislu povećanja funkcionalnog kapaciteta posebno je bio izražen kod ispitanika koji su imali redukciju telesne mase preko 18% od početne vrednosti. Stoga se smanjenje telesne mase za više od 18% može predložiti kao konkretna mera za ostvarivanje boljeg kardiopulmonalnog kapaciteta.

Tokom petogodišnjeg praćenja gastrični bajpas (RYGB) se pokazao kao sigurna i efikasna metoda održivog i značajnog smanjenja telesne mase. Procenat redukcije viška telesne mase posle pet godina iznosio je $63,60 \pm 52,58\%$, dok je u apsolutnom broju to iznosilo oko 32kg. Hirurška procedura bila je uspešna u visokom procentu kod 93,9% ispitanika nakon pet godina praćenja. Dugoročno smanjenje telesne mase uticalo je na redukciju komorbiditeta, pre svega remisiju dijabetesa tip 2. Gubitkom telesne mase pacijenti su promenili stil života i postali fizički aktivni. Učestalost hipertenzije i dislipidemije nije se značajno razlikovala i smanjila nakon operacije.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Gojaznost je označena kao vodeći javnozdravstveni problem 21. veka i preteča je raznih drugih bolesti. Gojaznost i prekomerna telesna masa povezani su sa poremećajima kardiopulmonalne funkcije i sa povećanim ukupnim mortalitetom, pre svega od kardiovaskularnih bolesti. Ona je priznata kao nezavisni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti od strane Američkog udruženja kardiologa. Barijatrijska hirurgija, pre svega Roux-en-Y želudačni bajpas, pokazala se kao jedna od najefikasnijih hirurških metoda koja dovodi do značajnog i dugoročnog gubitak telesne mase kod ekstremne gojaznosti, sa veoma niskom stopom smrtnosti.

Malo je podataka o hirurškom tretmanu lečenja gojaznosti u našem region, pa i na Balkanu. Prema dostupnoj literaturi i objavljenim podacima prosečna starost pacijenata koji su operativno lečeni bila je između 38-45 godina, slično kao u sprovedenoj studiji. U velikoj većini postojećih istraživanja dominantno je bila ispitivana ženska populacija, srednjih godina starosti sa patološkom gojaznošću koja je bila praćena komorbiditetima. U sprovedenoj studiji 39% bolesnika imalo je arterijsku hipertenziju, 35% dijabetes melitus, 9% dislipidemiju i svega 1.5% OSA. Slična zastupljenost komorbiditeta opisana je u randomizovanoj Finskoj studiji SLEEVEPASS, kao i u francuskoj nacionalnoj kohorti. U prikazanoj studiji posle šest meseci od operacije procenat gubitka viška kilograma iznosio je $54,18 \pm 25,91\%$, što se

smatra uspešnom intervencijom. Posle hirurškog tretmana BMI (body mass index) smanjen je sa početnih 43kg/m^2 i $43,8\text{kg/m}^2$ na vrednosti $33,4\text{kg/m}^2$ za muškarce i $33,8\text{kg/m}^2$ za žene. Rezultati Smitha i saradnika kao i sa Mejo klinike slični su dobijenima (srednji preoperativni BMI $46,7\text{kg/m}^2$, dok je šestomesečni postoperativni BMI nakon laparoskopske gastrične bajpas operacije iznosio $33,1\text{kg/m}^2$, početni BMI 49kg/m^2 na 33kg/m^2 , redom).

Sprovedeno istraživanje potvrdilo je da upadljiv gubitak telesne mase i znatno smanjenje BMI koje se javlja nakon barijatrijske hirurgije povezano sa redukcijom komorbiditeta i faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja kao što su diabetes melitus, pušenje, hipertrigliceridemija i sedentarni način života. Pored toga, broj korišćenih lekova za dijabetes tip 2 (T2DM) i hipertenziju (HTA) značajno je smanjen. Od početnih 35% sa dijabetesom tip 2, šest meseci posle tretmana, T2DM se zadržao kod 14% bolesnika. Remisija dijabetesa u drugim studijama kretala se od 28% na Mejo klinici, 38% kod Blanca, dok su neke opservacione studije barijatrijskih procedura pokazale remisiju dijabetesa čak u 50-90% slučajeva. Rađenim meta-analizama pokazano je da su se vrednosti krvnog pritiska značajno poboljšale kod pacijenata u svim barijatrijskim procedurama. U sprovedenoj studiji pak nije uočena značajna razlika u stopi javljanja hipertenzije pre i nakon šest meseci od intervencije osim smanjenja broja lekova za hipertenziju.

Morbidna gojaznost povezana je sa poremećajem kardiopulmonalnog kapaciteta i povećanim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja, što se može poboljšati nakon gubitka telesne mase. Nasuprot prethodnim studijama (Zavorsky i Stegen sa saradnicima) koje su testirale poboljšanje funkcionalnog kapaciteta posle operacije korišćenjem ergo-bicikle ili nekog drugog vida opterećenja, ova studija je pokazala poboljšanje kardiorespiratornih parametara pomoću testa na pokretnoj traci. To je važna razlika u dizajnu studije, jer je hodanje prirodan, a uz to i najčešće prijavljen oblik fizičke aktivnosti među pacijentima.

Hulens i saradnici su isto prikazali da povećanje telesne mase redukuje aerobni kapacitet i smanjuje pešačku distancu. Seres je u studiji saopštio produženje vremena trajanja testa na pokretnoj traci za čak 55% nakon godinu, dok je kod naše populacije produženje trajanja testa iznosilo 33% posle šest meseci. U sprovedenoj studiji mereno je i vreme dostizanja anaerobnog praga, varijable karakteristične samo za ergospirometrijski test, koja se značajno promenila i porasta za čak 46%. U malo studija je izveštavano o RER-u, tačnije indeksu respiratorne razmene gasova, kao parametru koji ukazuje na izvor energije koja se koristi pri opterećenju i na stepen tolerancije napora i aktivnosti. Vršna potrošnja kiseonika

(Peak VO₂) najčešće je analiziran i korišćen parametar za procenu funkcionalnog statusa i prognoze. Povećanje funkcionalnog kapaciteta kod studirane populacije iznosilo je 20%, što je brojka koja se može porediti sa porastom od 10 do 32% koji je prikazan u literaturi nakon operacije. Neunhaeuserer i saradnici su među prvima izveli studiju poređenja funkcionalnog kapaciteta bolesno gojaznih osoba pre i nakon vertikalne gastrektomije. Pokazali su da se relativna maksimalna potrošnja kiseonika značajno povećala šest meseci postoperativno, dok se apsolutna potrošnja kiseonika smanjila. Gledajući metaboličku aktivnost i ekvivalente kod pacijenata u sprovedenoj studiji zabeležen je značajan porast MET-a od 20% nakon operacije, koji govori u prilog povećanja funkcionalnog statusa i radne sposobnosti nakon gubitka kilaže. Valezi je u svom radu saopštio povećanje metaboličkog ekvivalenta od 24% posle godinu dana. Studija prikazana u doktorskoj disertaciji pokazala je smanjenje srčane frekvencije u miru za 10% u odnosu na preoperativne vrednosti. Dobijeni rezultati su u korelaciji sa nalazima raznih studija, među kojima je i rad Seresa gde je zabeležena redukcija srčane frekvencije u miru od 7% nakon godinu dana.

Značajan gubitak kilograma pokazao je i doveo do poboljšanja svih parametara ventilacije, uključujući FEV1, rezervu disanja, ventilatornu efikasnost, minutnu ventilaciju, parcijalni pritisak za CO₂ nakon šest meseci od operacije. Tačnije, treba naglasiti da u ovoj studiji, u grupi ispitanika gde je smanjenje telesne mase bilo manje od 18% inicijalne težine, nije pokazano statistički značajno poboljšanje ventilatorne funkcije i ventilatornih parametara. Manja portugalska studija, kao i rad Rubinštajna, pokazali su poboljšanje plućne funkcije nakon većeg gubitka telesne mase.

U sprovedenoj studiji nakon pet godina praćenja registrovana su samo dva smrtna ishoda, što ukazuje na visoku stopu preživljavanja od čak 97%. Kao i prema literaturi, pokazano je da je barijatrijska hirurgija sigurna metoda lečenja sa niskom stopom mortaliteta. Randomizovane kontrolisane studije ukazale su da je lečenje gojaznosti i T2DM hirurgijom superiorno u odnosu na medikamentnu terapiju u kontroli hiperglikemije i kardiovaskularnih faktora rizika u srednjem roku. Tokom desetogodišnjeg praćenja saopštena je remisija T2DM kod 36%, dok su Buchwald i saradnici posle šestogodišnjeg praćenja nakon bajpas operacije primetili remisiju kod 62% bolesnika. Sprovedena studija pokazala je da dugoročno smanjenje telesne mase uticalo na redukciju komorbiditeta, pre svega remisiju T2DM, dok se učestalost hipertenzije i dislipidemije nije značajno razlikovala i smanjila nakon operacije. Procenat gubitka viška telesne mase koji je zabeležen za period nakon pet godina iznosio je

63,60 ± 52,58%, što je komparabilno sa podacima iz literature i govori u prilog uspešnosti lečenja gojaznosti.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Nedeljkovic-Arsenovic O, Banovic M, Radenkovic D, Rancic N, Polovina S, Micic D, Nedeljkovic I. **The amount of weight loss six months after bariatric surgery: it makes a difference.** Obesity Facts 2019, DOI: 10.1159/000499387.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Efekat barijatrijske hirurgije na kardiopulmonalni funkcionalni kapacitet kod bolesno gojaznih osoba**“ dr Olge Nedeljković-Arsenović predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja gojaznosti na funkcionalni kapacitet pre svega, ali i na faktore rizika za kardiovaskularne bolesti. Sprovedena studija je prva rađena na ovim prostorima i jedinstvena u pogledu određivanja stepena gubitka kilograma koji je neophodan za poboljšanje funkcionalnog statusa i sposobnosti pacijenata. Retke su studije koje su prikazale koliki gubitak kilograma dovodi do bolje funkcije srca i pluća. Ergospirometrijski test predstavlja moderan, neinvazivan test kojim se jedino direktno može kvantifikovati ostvareni rad kod bolesnika preračunavanjem vršne potrošnje kiseonika u metaboličke ekvivalente i na taj način proceniti kardiopulmonalni kapacitet.

Prikazano istraživanje predstavlja autentičnu i jedinu studiju na našim prostorima koja je poredila kardiopulmonalni status bolesnika pre i nakon gubitka telesne mase barijatrijskom operacijom. Uopšteno govoreći, kod svih pacijenata, barijatrijska hirurgija je donela izvesno poboljšanje kardiorespiratorne funkcije. Međutim, dobrobit gastričnog bajpasa posebno je izražena kod ispitanika koji su imali redukciju telesne mase preko 18% početne vrednosti, pa se to može predložiti kao konkretna mera za ostvarivanje boljeg kardiopulmonalnog kapaciteta. Ovaj nalaz predstavlja **glavni naučni doprinos ove teze i direktno je verifikovan** publikovanjem u međunarodnom časopisu. Pored toga barijatrijska hirurgija je potvrđena kao metoda dugoročnog, efikasnog i održivog smanjenja telesne mase koje je uticalo na redukciju komorbiditeta, pre svega remisiju dijabetesa tip 2 i promenu stila života.

Ova doktorska disertacija urađena je prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada bila je 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 Olge Nedeljković-Arsenović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.05.2019.god.

Članovi Komisije:

Prof. dr Ana Đorđević-Dikić

Prof. dr Branko Beleslin

Doc. dr Snežana Polovina

Mentor:

Prof. dr Ivana Nedeljković

Komentor:

Prof. dr Dejan Radenković
