

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2018. godine, broj 5940/17-AD imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Uticaj dijabetes melitusa na rani ishod karotidne endarterektomije“**

kandidata dr Andreje Dimića, zaposlenog u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije. Mentor je Prof.dr Lazar Davidović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademik Prof. dr Đorđe Radak, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dušan Kostić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Slobodan Cvetković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
5. Prof. dr Dragan Marković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Prof. dr Vladan Popović, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

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 Andreje Dimića napisana je na ukupno 112 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, metodologija istraživanja, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 10 tabela, 22 grafikona i 21 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 cerebrovaskularna bolest, njeni tipovi, incidenca i prevalenca bolesti. Dat je detaljan opis vaskularizacije glave i vrata sa anatomskim odnosima karotidnih arterija i okolnih struktura, kao i kolateralni putevi u slučaju njihove okluzije. Opisan je istorijat i razvoj karotidne endarterektomije, kao i etiologija i faktori rizika za nastanak ateroskleroze kao najčešćeg uzročnika karotidne bolesti, uz detaljan osvrt na morfologiju karotidnog plaka kao najčešćeg izvora simptoma. Opisane su dijagnostičke procedure u otkrivanju i proceni značajnosti karotidne bolesti. Na adekvatan način i u potpunosti opisane su vrste tretmana i indikacije za lečenje karotidne bolesti uz poseban osvrt na vrste anestezije, hirurške tehnike kao i komplikacije hirurškog lečenja. Na kraju je definisana šećerna bolest, njeni tipovi, komplikacije i značaj glikoliziranog hemoglobina u dijagnozi bolesti i predikciji kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za karotidnu bolest i njene komplikacije.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja uticaja dijabetes melitusa na rani ishod karotidne endarterektomije što je primarni cilj, dok se kao sekundarni cilj rada ispitivao uticaj drugih jasno definisanih preoperativnih i intraoperativnih faktora na rani ishod karotidne endarterektomije. Kao ishod lečenja su praćeni mortalitet i komplikacije, a ishod prikazan kao 30-dnevne neurološke komplikacije/mortalitet.

U poglavlju **metodologija** je navedeno da se radi o prospektivnoj, kohortnoj studiji koja je sprovedena u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije. Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje iz studije. Opisana je tehnika operativnog lečenja karotidne bolesti, kao i menadžment komplikacija. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključivanja u studiju. Upitnik koji su korišćen u studiji je detaljno opisan.

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 185 reference.

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

Studija je obuhvatila 902 karotidne endarterektomije. Incidenca peroperativnih neuroloških komplikacija je bila 3.66%, a mortaliteta 0.66%. Bilo je 0.33% kardioloških komplikacija 0.11% respiratornih, 0.11% infekcija rane i 0.9% hematoma rane. Obzirom da je u svim slučajevim uzrok mortaliteta bio moždani udar 30-dnevna stopa neuroloških komplikacija/mortaliteta je bila 3.7%. Dijabetes melitus (NDM grupa) je imalo 606 (67.63%), a bolesnika bez dijabetesa (DM grupa) je bilo 296 (32.37%). Od 33 neurološke komplikacije, 16 (2.64%) je bilo u NDM grupi, a 17 (5.74%) DM grupi. Rezultati studije su pokazali da je mortalitet statistički značajno bio češći u grupi dijabetičara (0.01% vs 1.68%,  $P=0.01$ ), kao i neurološke komplikacije / mortalitet (2.64% vs 5.74%,  $P=0.02$ ). Dijabetes melitus je identifikovan kao nezavisni faktor (OR=1.84, 95CI%=1.39-4.59,  $P=0.03$ ) za nastanak neuroloških komplikacija/mortaliteta u ranom postoperativnom periodu. Kao nezavisni prediktor lošeg ishoda identifikovan je i insulinom regulisan dijabetes mellitus (OR=2.61, 95%CI 1.78-4.80,  $P=0.01$ ). Tip dijabetes melitusa nije imao uticaja na ishod lečenja. Takođe, studija je pokazala da su dijabetičari koji imaju vrednosti glikoliziranog hemoglobina (HbA1c)>7% pod većim rizikom od nastanka peroperativnih neuroloških komplikacija i mortaliteta u odnosu na dijabetičare (OR=1.57 (95CI% 1.09-2.08),  $P=0.03$ ) koji imaju bolju regulaciju glikemije i vrednosti HbA1c<7%. Faktorskom analizom su identifikovani kao prediktori lošeg ishoda karotidne endarterektomije još i povišene vrednosti lipoproteina male gustine (OR=1.25, 95%CI 1.11-1.98,  $P<0.04$ ), znaci uznapredovale i generalizovane aterosklerotske bolesti kao što je prisustvo komplikovanog karotidnog plaka (OR=1.82, 95%CI 1.20-3.83,  $P=0.03$ ), koronarne (OR=1.94, 95%CI 1.41-3.27,  $P=0.03$ ) i periferne arterijske bolesti (OR=2.30, 95%CI 1.48-3.80,  $P=0.01$ ). Takođe, okluzija kontralateralne karotidne arterije (OR=2.46, 95%CI 1.37-4.91,  $P=0.01$ ), netolerisanje probnog klemovanja karotidne arterije (OR=3.15, 95CI% 2.13-8.07,  $p<0.01$ ) kao posledica loše cerebralne kolateralne cirkulacija, upotreba šanta (OR=3.19, 95%CI 1.81-8.10,  $P<0.01$ ), i konvencionalna endarterektomija (OR=3.25, 95%CI=1.47-8.46,  $P<0.01$ ) su se pokazali kao prediktori lošeg ishoda.

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

Uticaj dijabetes melitusa na ishod karotidne endarterektomije je kontraverzan. Iako neke studije spore da on ima uticaja na peroperativni insult, infarkt miokarda i mortalitet nakon karotidne endarterektomije (Pistolese i sar., 2001; Hamdan i sar., 2002; Akbar ii sar., 1997.), druge ga identifikuju kao nezavisnog prediktora ranog mortaliteta i morbiditeta (Tu i sar. 2003.). Rezultati ove studije pokazuju da dijabetes melitus značajno utiče na nastanak

peroperativnih neuroloških komplikacija/mortaliteta nakon karotidne operacije. Slične rezultate su pokazale i druge studije označavajući dijabetes melitus kao prediktora perioperativnog moždanog udara/mortaliteta u grupi hirurški tretiranih bolesnika ([OR] 2.83; 95% [CI], 1.05-7.61; P= 0.04) bolesnika. Slično, analizom 14 u najvećem broju retrospektivnih observacionih kohortalnih studija (Hussain i sar., 2016.), zaključeno je da su pacijenti sa dijabetesom u većem riziku od perioperativnog moždanog udara, smrtnog ishoda, kao i dugoročnog mortaliteta u poređenju sa nedijabetičarima tokom karotidne revaskularizacije sa stopom perioperativnog moždanog udara od 1.9% u grupi dijabetičara, a 1.5% u grupi nedijabetičara. Da insulinom regulisan dijabetes ima nepovoljan uticaj na ishod karotidne endarterektomije, nastanak srčanih komplikacija i smrtnog ishoda tokom karotidne endarterektomije pokazale su i druge studije (Stoner i sar., 2006; Bennett i sar., 2015). Stoner i sar. 2006, su našli da je insulinom regulisani dijabetes najjači nezavisni faktor rizika za nastanak srčanih komplikacija i smrtnog ishoda tokom karotidne endarterektomije, dok su ga Bennett i sar. 2015 su u svojoj studiji identifikovali kao jednog od nezavisnih prediktora morbiditeta kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata koji su bili podvrgnuti karotidnoj endarterektomiji. Wallaert i sar., 2013, su našli da pacijenti sa višestrukim značajnim faktorima rizika uključujući starost  $\geq 80$ , zavisnost od dijalize, visokostepenom stenozom kontralateralne unutrašnje karotidne arterije uključujući i insulin zavisnim dijabetesom, najverovatnije neće preživeti dovoljno dugo da bi se ostvarila korist od profilaktičke karotidne endarterektomije u slučaju asimptomatske stenozе. Upoređivanjem dijabetičara prema nivou HbA1c, grupa sa višim nivoom HbA1c od 7% imala je statistički značajno veću stopu moždanog udara, ukupnih neuroloških komplikacija i stopu neurološke komplikacije/mortalitet. HbA1c>7% je identifikovan da kod dijabetičara statistički značajno (OR=1.57 (95CI% 1.09-2.08), P=0.03) utiče na nastanak neurološke komplikacija /mortaliteta u ranom postoperativnom periodu. McGirt i sar.2006, su u svojoj studiji našli da je hiperglikemija u vreme karotidne endarterektomije povezana sa povećanim rizikom od perioperativnog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka, infarkta miokarda i smrti, nezavisno od postojanja prethodne bolesti srca, dijabetesa ili drugog komorbiditeta. Slično tome, Tanashian i sar.,2017., su otkrili da je prisustvo tipa 2 dijabetes melitusa sa većim vrednostima glikemije (8.0 mmol/l) i HbA1c (7.8-8%) pre karotidne operacije povezano sa povećanim rizikom za razvoj ishemijskih lezija mozga tokom hirurške i endovaskularne karotidne revaskularizacije. Studije su pokazale da pacijenti podvrgnuti KEA u prisustvu okluzije kontralateralne karotidne arterije imaju povišen perioperativni i rani postoperativni rizik (Antoniu i sar., 2013.), dok je NASCET studija pokazala tridesetodnevnu stopu

moždanog udara i smrtnost od 14.3% kod pacijenata sa okluzijom kontralateralne karotidne arterije. Iako se mnogi autori predlažu rutinsku upotrebu šanta u slučajevima okluzije kontraalateralne karotid, u studiji je šant je korišćen selektivno, samo u slučajevima kada pacijenti nisu tolerisali trominutno probno klemovanje karotidnih arterija. Netolerisanje probnog klemovanja koje je odraz loše kolateralne cirkulacije nije bilo u direktnoj vezi sa hroničnom okluzijom kontralateralne unutrašnje karotidne arterije.

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

Andreja Dimic, Miroslav Markovic, Dragan Vasic, Marko Dragas, Petar Zlatanovic, Aleksandar Mitrovic, Lazar Davidovic. **Impact of diabetes mellitus on early outcome of carotid endarterectomy VASA (2018)**

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Uticaj dijabetes melitusa na rani ishod karotidne endarterektomije“ dr Andreje Dimića, je prva velika prospektivna kohortna studija u Srbiji koja ispituje uticaj šećerne bolesti na ishod karotidne endarterektomije. Studija je pokazala da bolesnici sa dijabetes melitusom i hronično loše regulisanom glikemijom imaju lošu prognozu u ranom postoperativnom periodu nakon karotidne endarterektomije. Takođe, lošem ishodu doprinose povišene vrednosti lipoproteina male gustine, te prisustvo generalizovane koronarne i periferne aterosklerotske bolesti, okluzija kontralateralne karotide i loša kolateralna moždana cirkulacija sa neophodnošću upotrebe šanta. Korekcijom korektabilnih faktora kod ovih bolesnika, uljučujući bolju regulaciju glikemije i hiperlipoproteinemije njihova prognoza nakon karotidne revaskularizacije bi se mogla poboljšati. Takođe, identifikacijom ovih bolesnika sa multiplim faktorima rizika, mogla bi se razmotriti primena drugi modaliteta lečenja karotidne bolesti.

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 Andreje Dimića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Članovi Komisije:

Akademik Prof. dr Đorđe Radak

---

Prof. dr Dušan Kostić

---

Prof. dr Slobodan Cvetković

---

Prof. dr Vladan Popović

---

Prof. dr Dragan Marković

---

Mentor:

Prof. dr Lazar Davidović

---