

## NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom broj 4600/10 Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu od 16.06.2014. godine imenovana je Komisija u sastavu:

- 1.Prof. Dr Katarina Lali
- 2.Prof. Dr Aleksandra Joti
- 3.Prof. Dr Georgina Pudar, Stomatološki Fakultet

za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom: **»C-REAKTIVNI PROTEIN ODRE EN VISOKOSENZITIVNOM METODOM I LIPIDNI BIOMARKERI U PREDIKCIJI RAZVOJA I PROGRESIJE PERIFERNE ARTERIJSKE BOLESTI KOD PACIJENATA SA TIPOM 2 DIJABETESA«**

kandidata Mr.sc.med. Dr Ljiljane Popovi , zaposlene u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Klini kog centra Srbije. Mentor doktorske disertacije je Prof. Dr Miroslava Zamaklar, Profesor u penziji ranije zaposlene u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Klini kog centra Srbije.

lanovi Komisije su detaljno prou ili priloženu doktorsku disertaciju i podnose slede i izveštaj Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu :

### A. Prikaz sadržaja disertacije

Doktorska disertacija kandidata Dr Ljiljane Popovi **»C-REAKTIVNI PROTEIN ODRE EN VISOKOSENZITIVNOM METODOM I LIPIDNI BIOMARKERI U PREDIKCIJI RAZVOJA I PROGRESIJE PERIFERNE ARTERIJSKE BOLESTI KOD PACIJENATA SA TIPOM 2 DIJABETESA«** napisana je na 95 strana teksta uklju uju i i literaturu i sadrži 31 prilog, od ega 13 tabele i 18 grafikona. Rad je podeljen u slede a poglavlja: Uvod, Cilj rada, Metode, Rezultati, Diskusija, Zaklju ci i Literatura. Tako e, postoji i sažetak rada na srpskom i engleskom jeziku.

Doktorska disertacija Dr Ljiljane Popovi rezultat je rada kandidata na analizi C-reaktivnog proteina i lipidnih biomarkera kao mogu ih prediktora budu ih doga aja na perifernim krvnim sudovima donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetesom.

Ispitivanja u okviru ove doktorske disertacije zasnovana su na prethodnim saznanjima da tradicionalni faktori rizika kao što su hiperlipidemija, hiperglikemija i pušenje ne objašnjavaju u potpunosti zašto se PAB eš e javlja i ima težu klini ku sliku kod pacijenata sa dijabetesom, kao i s obzirom da je ateroskleroza u osnovi inflamatorni proces namera ovog ispitivanja je bila da se, pre svega, utvrdi mogu nost koriš enja CRP i/ili lipida kao markera za PAB kod pacijenata sa dijabetesom tip 2. U literaturi postoji veoma mali broj podataka o ulozi CRP i lipida kao prediktora nastanka i progresije PAB kod pacijenata sa dijabetesom tip 2, iz ega je proizašao cilj našeg ispitivanja.

Ispitivanje je raeno kao prospektivna kohortna studija u periodu od 2004. do 2009. godine koja je obuhvatila 80 pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, le enih u Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Klini kog centra Srbije. Ispitanici su bili pacijenti starosne dobi od 45 do 70 godina, na terapiji oralnim antidijabeticima. Na po etku ispitivanja svi pacijenti su podeljeni u dve grupe (grupa A i grupa B), na osnovu vrednosti PBI. Grupa A je obuhvatala pacijente sa vrednostima PBI koje su ozna avale postojanje umereno izražene ili blage PAB. Grupa B je obuhvatala pacijente sa vrednostima PBI koje su isklju ivale postojanje PAB. Nakon pet godina svi ispitanici su podeljeni na podgrupe A1, A2, B1 i B2 u zavisnosti od toga da li je tokom ispitivanja došlo do progresije, odnosno do razvoja PAB. Podgrupa A1 je obuhvatala pacijente sa PAB kod kojih je došlo do progresije PAB, odnosno do smanjenja vrednosti PBI u odnosu na po etnu vrednost. Podrgupa A2 je obuhvatala pacijente sa PAB kod kojih nakon pet godina nije na ena promena PBI. Podgrupa B1 je obuhvatala pacijente bez PAB kod kojih je nakon pet godina utvr eno postojanje PAB na osnovu sniženih vrednosti PBI. Podgrupa B2 je obuhvatala pacijente bez PAB kod kojih ni nakon pet godina nije dijagnostikovana PAB, odnosno nije došlo do smanjenja PBI.

Osnovna karakteristika ove doktorske disertacije je da je kandidat ovladao najnovijim saznanjima o ulozi i zna aju ranog dijagnostikovanja PAB kod pacijenata sa T2D, i mogu nostima koriš enja CRP-a i lipidnih biomarkera u predikciji progresije i razvoja PAB kod pacijenata sa T2D.

Dobijeni rezultati ove doktorske disertacije pružaju osnovu za dalja izu avanja prvenstveno biomarkera prisutnih u cirkulaciji u cilju njihove primene u predikciji nastanka i razvoja PAB kod pacijenata sa T2D, prvenstveno radi smanjivanja morbiditeta komplikacija i mortaliteta osoba sa rizikom.

U poglavlju Uvod, pregledno su navedeni podaci drugih autora koji predstavljaju osnovu za ispitivanja u okviru ove doktorske disertacije.

Posle uvodnih napomena o celini problema, u prvom podpoglavlju Uvoda su vrlo iscrpno i sistematizovano navedeni podaci o T2D.

U drugom podpoglavlju Uvoda, na vrlo dokumentovan i pregledan na in su izložena najnovija saznanja o imunološkim aterosklerozi, dijabetesu i aterosklerozi, hiperglikemiji, insulinskoj rezistenciji i dislipidemiji i na koji na in su one zna ajne za nastanak i razvoj ateroskleroze u dijabetesu. U svelu dosadašnjih ispitivanja detaljno je opisana uloga CRP-a kao potencijalnog markera ili faktora rizika za aterosklerozu.

U tre em podpoglavlju Uvoda detaljno je opisana periferna arterijaksa bolest (PAB) sa posebnim osvrtom na PAB u T2D. Izneti su epidemiološki podaci o PAB u T2D, patofiziologiji PAB u T2D i mogu nostima dijagnostikovanja PAB u T2D.

Na osnovu podataka detaljno opisanih u Uvodu, formulisan je cilj rada u ovoj doktorskoj disertaciji, naveden u odgovaraju em poglavlju, a to je da se utvrdi mogu nost koriš enja C-reaktivnog proteina i lipidnih biomarkera kao mogu ih prediktora budu ih doga aja na perifernim krvnim sudovima donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetesom.

U poglavlju Cilj rada tako e su zatim izloženi istraživa ki zadaci koji su obuhvatili slede a ispitivanja:

**1.** Ispitivanje razlika nivoa CRP-a i lipidnih biomarkera kod pacijenta sa tipom 2 dijabetesa sa PAB i bez PAB.

2. Analiza korelacije nivoa CRP-a i lipidnih biomarkera kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa sa i bez PAB.
3. Analiza povezanosti nivoa CRP-a sa stepenom i pojavom PAB kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa.
4. Analiza prediktivnog značaja CRP-a i lipidnih biomarkera za PAB kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa.
5. Analiza prediktivnog značaja CRP-a i lipidnih biomarkera za progresiju PAB kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa.

Saglasno cilju rada i izvedenim zadacima, u ovoj doktorskoj disertaciji je primenjen veliki broj složenih istraživačkih pristupa, detaljno objašnjenih u poglavlju Metode.

Ispitivanje je rađeno kao prospektivna kohortna studija u periodu od 2004. do 2009. godine koja je obuhvatila 80 pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, lečenih u Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije.

Izbor ispitanika je detaljno objašnjen u poglavlju Metode, vršen je vrlo precizno prema postavljenim zadacima istraživanja, a kriterijumi uključivanja u studiju odgovaraju u potpunosti istraživanjima u drugim studijama ovoj oblasti, a u skladu sa poštovanjem etičkog koncepta.

Posebno detaljno su opisane metode određivanja lipidnih parametara i CRP-a visokosenzitivnom metodom kao i dijagnostikovanje PAB merenjem pedo brahijalnog indeksa (PBI). Analiza uzorka obavljena je u Institutu za biohemiju Medicinskog fakulteta u Beogradu.

U tekstu poglavlja Diskusija dobijeni rezultati su sistematski osvetljeni iz aspekta relevantnih saznanja iz literature i jasno su iznesene pretpostavke o njihovom značaju za nastanak i razvoj PAB kod pacijenata sa T2D.

Na kraju su u poglavlju Zaključak precizno formulisani sledeći zaključci koji su proistekli iz dobijenih rezultata, a navedeni su odgovarajućim redom kojim shodno postavljenim ciljevima i zadacima rada:

**6.1.** Pacijenti sa PAB imaju više vrednosti holesterola, Lp (a) i aterogenih indeksa u poređenju sa ispitanicima bez PAB, ali ta razlika nije statistički značajna.

**6.2.** Pacijenti sa PAB imaju više vrednosti CRP kako pri prvom, tako i pri kontrolnom pregledu, ali ta razlika nije statistički značajna.

**6.3.** Kod pacijenata sa PAB niže vrednosti ABI su uglavnom jednostrane.

**6.4.** Među ispitanicima sa PAB kod kojih je nakon petogodišnjeg praćenja došlo do smanjenja ABI i ispitanika sa PAB kod kojih je ABI ostao neizmenjen nema statistički značajne razlike u vrednostima lipida, lipoproteina i aterogenih indeksa kao ni razlike u vrednostima CRP.

**6.5.** Između ispitanika bez PAB kod kojih je došlo do sniženja ABI nakon pet godina praćenja i ispitanika bez PAB kod kojih nije došlo do sniženja ABI postojala je statistički značajna razlika u vrednostima CRP ali ta razlika nije postojala u vrednostima lipida, lipoproteina i aterogenih indeksa.

**6.6.** Najviše vrednosti CRP imaju ispitanici sa PAB kod kojih je došlo do sniženja vrednosti ABI nakon petogodišnjeg praenja, dok ispitanici sa normalnim vrednostima ABI pri prvom i pri kontrolnom pregledu imaju najniže vrednosti CRP.

**6.7.** Ispitanici sa PAB na početku ispitivanja i oni kod kojih je nastala PAB nakon petogodišnjeg praenja imaju statistički značajno više vrednosti CRP u poređenju sa ispitanicima bez PAB kod kojih ni nakon pet godina merenjem ABI nije konstatovano postojanje PAB, ali takva razlika ne postoji u vrednostima lipida, lipoproteina i aterogenih indeksa.

**6.8.** Vrednost CRP od 2.5 mg/L je granica i veće vrednosti od te ukazuju na veću verovatnoću i rizik za postojanje i/ili razvoj PAB.

**6.9.** Najniže vrednosti CRP imaju ispitanici koji na početku i posle pet godina praenja imaju normalne vrednosti ABI, ( $4.09 \pm 2.35$  vs.  $3.0926 \pm 2.21$ ,  $p=0.001$ ), ( $4.74 \pm 2.11$  vs.  $2.43 \pm 0.85$ ,  $p<0.001$ ).

U poglavlju Literatura naveden je značajan broj od 121 reference koje su u neposrednoj vezi sa problematikom kojom se bavi ova doktorska disertacija.

## **B. Kratak opis postignutih rezultata (na približno jednoj strani)**

U poglavlju Rezultati kandidat Dr Ljiljana Popović je jasno, pregledno i dokumentovano iznela rezultate svojih istraživanja onim redom kojim su postavljene istraživačke zadaci u doktorskoj disertaciji.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 80 pacijenata sa dijabetesom tip 2. Svi ispitanici pacijenti su shodno vrednostima PBI podeljeni na dve grupe, grupu A i grupu B. U grupu A su svrstani pacijenti sa vrednostima ABI koje su označavale postojanje blage arterijske opstrukcije,  $PBI=0.70-0.90$ , i umerene arterijske opstrukcije,  $PBI=0.40-0.69$ . Grupa B je obuhvaćala pacijente sa normalnim vrednostima  $PBI=0.91-1.30$ . Obe grupe su bile poređive u pogledu starosti i dužine trajanja dijabetesa.

Najveći broj ispitanika pacijenata grupe A i grupe B je imao hipertenziju, dok je kludikaciju imao statistički značajno veći broj pacijenata grupe A. Znatno manji broj ispitanika kako grupe A, tako i grupe B je imao mikrovaskularne komplikacije kao što su nefropatija i retinopatija.

Kod ispitanika grupe A vrednosti holesterola bile su više pri prvom pregledu u odnosu na kontrolni, kao i vrednosti triglicerida, a vrednosti HDL holesterola i LDL holesterola su bile niže. Aterogeni indeksi: non-HDL, TC/HDL, i Tg/HDL, kao i lipoprotein B, i Lp (a), su bili viši pri prvom pregledu, a vrednost lipoproteina A1 niža. Vrednost CRP pri prvom pregledu je bila niža u odnosu na kontrolni.

Kod ispitanika grupe B vrednosti holesterola, triglicerida, HDL holesterola, LDL holesterola, Apo A1, Apo B i Lp (a), kao i vrednost Tg/HDL, su bile niže pri prvom

pregledu. Vrednosti aterogenih indeksa non-HDL i TC/HDL su bile više pri prvom pregledu. Vrednost CRP je, tako e, bila niža pri prvom u odnosu na kontrolni pregled.

Prilikom kontrolnog pregleda ispitanici grupe A su imali više vrednosti CRP-a u odnosu na ispitanike grupe B, ali ta razlika nije bila statisti ki zna ajna. Ispitanici grupe A su, tako e, imali više vrednosti OS, SKO, MAP, glikemije i Lp (a) u odnosu na ispitanike grupe B, ali ni ta razlika nije bila statisti ki zna ajna.

Pet godina nakon prvog, prilikom kontrolnog pregleda shodno vrednostima PBI, svi ispitanici su podeljeni na podgrupe (A1, A2, B1 i B2) u zavisnosti od toga da li je došlo do progresije ili do razvoja PAB.

Podgrupa A1 je obuhvatala pacijente sa PAB kod kojih je došlo do progresije bolesti, odnosno do daljeg smanjenja PBI u odnosu na po etnu vrednost. Podgrupa A2 je obuhvatala pacijente kod kojih nakon pet godina nije došlo do promene PBI.

Podgrupa B1 je obuhvatala pacijente bez PAB kod kojih je na kontrolnom pregledu posle pet godina utvr eno postojanje bolesti na osnovu sniženih vrednosti PBI.

Podgrupa B2 je obuhvatala pacijente bez PAB, kod kojih ni nakon pet godina nije došlo do smanjenja PBI, odnosno nije konstatovano postojanje PAB.

Kod 8 ispitanih pacijenata iz Grupe A konstatovana je progresija PAB (podgrupa A1), a u grupi B kod 22 pacijenta je došlo do razvoja PAB (podgrupa B1).

Ispitanici svih podgrupa su bili poredivi u pogledu starosti i dužine trajanja dijabetesa, odnosno nije postojala statisti ki zna ajna razlika u navedenim varijablama.

Podgrupe A2 i B1 imale su statisti ki zna ajno ve i broj ispitanika ženskog pola. Klaudikacione tegobe su bile statisti ki zna ajno zastupljenije u podgrupama A1 i A2.

Pri prvom, tako i pri kontrolnom pregledu, ispitanici podgrupe A1 su imali statisti ki zna ajno više vrednosti MAP u odnosu na ispitanike podgrupe A2. Ispitanici podgrupe B1 su pri prvom pregledu imali statisti ki zna ajno više vrednosti Apo A1 u odnosu na ispitanike podgrupe B2.

Vrednosti CRP su i pri prvom i pri kontrolnom pregledu bile statisti ki zna ajno više kod ispitanika podgrupe B1 u odnosu na podgrupu B2. Izme u podgrupa A1 i A2, tako i izme u podgrupa B1 i B2 prilikom prvog i kontrolnog pregleda nisu na ene statisti ki zna ajne razlike u vrednostima lipoproteina i aterogenih indeksa.

Koriš enjem jednosmerne analize varijanse, ANOVA, prilikom prvog pregleda utvr ena je statisti ki zna ajna razlika u vrednostima CRP izme u ispitanika podgrupa A1, A2, B1 i B2, tako i pri kontrolnom pregledu.

Iz navedenih rezultata se vidi da su ispitanici podgrupe A1 imali najviše, a ispitanici podgrupe B2 najniže vrednosti CRP.

Primenom post hoc testova ustanovljeno je, tako e, da je izme u podgrupe B2 i ostalih podgrupa postojala statisti ki zna ajna razlika u vrednostima CRP, kao i da izme u podgrupa A1, A2 i B1 nije postojala statisti ki zna ajna razlika u vrednostima CRP.

U daljem postupku ispitanike podgrupa sa PAB (A1,A2 i B1), poredili smo sa ispitanicima podgrupe koja na po etku ispitivanja kao ni posle pet godina nije imala PAB (podgrupa B2) sa ciljem utvr ivanja koja od ispitivanih varijabli može imati zna aj za predikciju postojanja, razvoja i progresije PAB.

Izme u ispitanika A1, A2 i B1 sa jedne strane i ispitanika podgrupe B2 sa druge strane postojala je statistički značajna razlika samo u broju ispitanika muškog, odnosno ženskog pola.

Ispitanici se nisu statistički značajno razlikovali u pogledu starosti, dužine trajanja dijabetesa, postojanja polineuropatije, nefropatije, retinopatije, koronarne bolesti i porodične anamneze za kardiovaskularne bolesti (tabela 9).

Korišćenjem studentovog t-testa poredili smo ispitivane varijable pri prvom i kontrolnom pregledu kod ispitanika podgrupa A1, A2 i B1 sa jedne strane i kod ispitanika podgrupe B2 sa druge strane i ustanovili da je postojala statistički značajna razlika samo u vrednostima CRP.

U daljem ispitivanju urađena je analiza ROC krive i tačka preseka (engl. *cut off point*), kao i analiza specifičnosti i senzitivnosti dobijene tačke preseka za hs CRP korišćenjem PN odnosa (odnos između pozitivne i negativne prediktivne vrednosti, PPV/NPV). Ustanovljeno je da za CRP tačka preseka iznosi 2.5 mg/L.

Za tačku preseka CRP-a, izračunata je specifičnost od 75%, a senzitivnost od 73.3%, što znači da je tačka preseka za CRP korisna za diferenciranje pacijenata sa i bez PAB, a to je ispitano metodom Cochran Mantel-Haenszel kod ispitanika sa PAB (podgrupe A1,A2,B1) i ispitanika bez PAB (podgrupa B2).

Utvrđeno je da je relativni rizik za pojavu PAB približno tri puta veći u slučaju da je na određenoj vrednosti CRP-a veća ili jednaka 2.5 mg/L.

U cilju utvrđivanja mogući koristi korišćenja ispitivanih varijabli za predikciju postojanja, razvoja, i progresije PAB urađena je logistička regresiona analiza koja je pokazala da je CRP najznačajniji ispitivani parametar u predikciji PAB pri čemu ostale ispitivane varijable nemaju statistički značaj.

Dobijeni rezultati našeg ispitivanja pokazuju da je CRP bio jedini parametar koji se potencijalno mogao koristiti kao prediktor za PAB. Vrednost hs CRP-a veća od 2.5 mg/L povećava rizik za PAB približno tri puta.

### **C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature:**

Periferna arterijska bolest najčešće nastaje kao posledica aterosklerozne okluzije arterija donjih ekstremiteta. Od posebnog značaja je pojava PAB kod pacijenata sa dijabetesom s obzirom da je ova dijabetesna komplikacija izuzetno česta. Periferna arterijska bolest kod dijabetičara je po pravilu znatno teža i ima lošiju prognozu nego kod pacijenata bez dijabetesa. Ustanovljeno je, takođe, da dužina trajanja kao i težina dijabetesa dobro korelira sa incidencom i stepenom razvoja PAB.

Skorašnja saznanja o značaju inflamacije u razvoju i progresiji ateroskleroze ukazuju na mogućnost da se CRP kao inflamatorni marker koristi za procenu kardiovaskularnog rizika, međutim, još uvek se vodi polemika o specifičnosti CRP u predikciji PAB. Ridker i saradnici su među prvima ukazali na postojanje veze između hs CRP i PAB, nezavisno od ostalih faktora rizika. Uprkos tome što pacijenti sa PAB imaju više vrednosti cirkulišu ih inflamatornih biomarkera nego pacijenti bez PAB, nije ustanovljena tačna uzročna povezanost sa razvojem i progresijom ateroskleroze donjih

ekstremiteta. Tako je i u našem ispitivanju na samom početku nađena razlika u nivoima hs CRP između ispitanika sa PAB i ispitanika bez PAB.

Od pet, do sada objavljenih studija, koje su ispitivale vezu između hs CRP i PAB, rezultati četiri studije saopštavaju da postoji obrnuta veza između nivoa hs CRP i vrednosti PBI. Mc Dermott i saradnici su u studiji objavljenoj 2003 godine ustanovili da postoji značajna obrnuta veza između PBI i nivoa hs CRP u serumu, kao i da je veći nivo hs CRP bio povezan sa slabijom performansom tokom 6-minutnog testa. Vainas i saradnici, takođe, uoče avaj postojanje veze između hs CRP, težine PAB (procenjene pomoću PBI), i razvoja budućih kardiovaskularnih događaja, dok su Hozawa i koautori u Tsurugaya projektu ustanovili postojanje povezanosti većih nivoa hs CRP sa niskim vrednostima PBI. Aboyans i saradnici, takođe, navode da su niže vrednosti PBI povezane sa povećanim vrednostima hs CRP. Nasuprot ovim studijama stoji studija objavljena 2006 godine koja nije pronašla postojanje značajne veze između nivoa hs CRP i progresije PAB, takođe, procenjene korišćenjem PBI.

Rezultati našeg ispitivanja, ne nalaze postojanje povezanosti između nivoa hs CRP i vrednosti PBI (kako leve tako i desne noge) kod ispitanika grupe A i grupe B. Studija objavljena 2004 godine, slično našim rezultatima, ne nalazi značajnu korelaciju između nivoa hs CRP u serumu i vrednosti PBI desne i leve noge. Ova studija, takođe, navodi postojanje pozitivne korelacije između vrednosti PBI desne i leve noge, što takođe pokazuju i rezultati našeg ispitivanja. Uprkos tome što nisu pronašli korelaciju između serumskog hs CRP i PBI, autori navedene studije pronalaze značajnu korelaciju hs CRP sa vrednostima TBI (engl. *toe/brachial index*), i shodno tome zaključuju da je TBI bolji pokazatelj postojanja PAB i generalizovane ateroskleroze, i da bi trebalo da se koristi uvek kada su vrednosti PBI > 1.33.

Rezultati ispitivanja John Vu-a i saradnika pokazuju da su povećani nivoi CRP povezani sa većom verovatnošću postojanja PAB kod pacijenata sa metaboličkim sindromom (MS), čak i u odsustvu ispoljenog dijabetesa. Malik i saradnici navode da pacijenti sa MS koji imaju povećane nivoe CRP imaju veću rizik za kardiovaskularne događaje slično kao i pacijenti sa dijabetesom i normalnim nivoima CRP. Neki autori povezuju dijabetes sa rizikom za razvoj PAB i težinom PAB, dok drugi autori ukazuju da je povećan nivo CRP nezavisni faktor rizika za pojavu kao i za težinu PAB. Vu i saradnici su u svom radu objavljenom 2004 godine zapazili da pacijenti sa dijabetesom tip 2 i PAB imaju duže trajanje dijabetesa, veću koncentraciju kreatinina, veću koncentraciju TC/HDL indeksa, veću stepen hipertenzije, veću zastupljenost intermitentne klaudikacije, više nivoe CRP i IL-6. Ovi istraživači, takođe, navode da je jedino nivo CRP, nezavisno povezan sa PAB kod pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Rezultati našeg ispitivanja pokazuju da su pacijenti sa dijabetesom tip 2 i PAB imali značajno više vrednosti hs CRP nego ispitanici bez PAB. Ustanovljeno je i da su dijabetičari sa PAB kod kojih je došlo do progresije PAB imali više vrednosti hs CRP nego ispitanici kod kojih nije došlo do smanjenja ABI, odnosno progresije PAB nakon trogodišnjeg praćenja. Najniže vrednosti hs CRP su imali ispitanici bez PAB (sa normalnim vrednostima ABI) kod kojih nije došlo do razvoja PAB ni posle pet godina.

Rezultati našeg ispitivanja, takođe, pokazuju da je nivo hs CRP od 2.5 mg/L ona diskriminativna vrednost koja sa velikom verovatnošću ukazuje na rizik postojanja, razvoja i progresije PAB kod ispitanika sa dijabetesom tip 2. Takođe, našim ispitivanjem

je ustanovljeno da vrednost CRP koja je veća od 2.5 mg/L povećava rizik postojanja, razvoja i progresije PAB približno tri puta.

**D. Objavljeni ili saopšteni rezultati koji čine deo teze (najmanje jedan objavljen rad u časopisu meunarodnog značaja):**

**Radovi objavljeni u časopisu meunarodnog značaja sa rezultatima koji čine deo teze:**

1. **Lj.Popovi** , Katarina Lal , Olga Vasovi , Danijela Draškovi Radojkovi , Nataša Rajkovi , Sandra Singh, Ljubica Stoši , Miodrag Ivić , Ljiljana Škori Hini , Tatjana Petrović Vujić . C-REACTIVE PROTEIN PREDICTS PROGRESSION OF PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A 5-YEAR FOLLOW-UP STUDY. J Med Biochem 2014; 33 DOI: 10.2478/jomb-2014-0042
2. O.Vasovi , K.Lali , D.Trifunovi , N.Mili , I.Jevremovi , **Lj.Popovi** , D.Paspalj , A.Milčević -Kalasi , G.Ševo, N.Despotovi , P.Erceg, D.Milošević . Prediction of cardiovascular mortality in functionally disabled elderly-a possible new score. J Med Biochem 2014, 33: 1-10.

**Sažeci radova prezentovani na kongresima sa rezultatima koji čine deo doktorske teze:**

1. Lj.Popovi , K.Lali , D.Draškovi Radojkovi , N.Rajkovi , S.Singh, Lj.Stoši . Lipoprotein (a) kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i perifernom arterijskom bolešću u. 8.Srpski kongres o šećernoj bolesti sa internacionalnim učesnicima. 10-13 Nov 2013, Beograd.
2. Lj.Popovi , K.Lali , D.Draškovi Radojkovi , N.Rajkovi , S.Singh, Lj.Stoši , S.Smrzli , M.Zamaklar. Hypertension as possible predictor for progression of peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes. 13th Meeting of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes. 4-7 April 2013, Barcelona, Spain.
3. Lj.Popovi , K.Lali , D.Draškovi Radojkovi , N.Rajkovi , S.Singh, Lj.Stoši . Lipoprotein (a) in patients with diabetes and peripheral arterial disease. 13th Meeting of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes. 4-7 April 2013, Barcelona, Spain.
4. Lj.Popovi , K.Lali , D.Draškovi Radojkovi , N.Rajkovi , S.Singh, Lj.Stoši , S.Smrzli . CRP as a possible predictor for peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes. 5th Annual Meeting of the Diabetes and Cardiovascular Disease EASD Study Group 15-17 November 2012, Paris France.
5. Lj.Popovi , K.Lali , D.Draškovi Radojkovi , N.Rajkovi , S.Singh, Lj.Stošić . S.Smrzli . Lipidi kao prediktori progresije i razvoja periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesom tip 2. Treći kongres endokrinologije Srbije sa meunarodnim učesnicima. 6-9 Sep. 2012 Beograd.
6. Lj.Popovi , M.Zamaklar, K.Lali , D.Draškovi Radojkovi , M.Dragašević . Razvoj i progresija periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa dijabetesom tip 2. 7. Srpski kongres o šećernoj bolesti sa internacionalnim učesnicima. 17-20 novembar 2011. Beograd.



### **E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):**

Članovi Komisije su pažljivo proučili ili priloženu doktorsku disertaciju. U toku istraživanja u okviru ove doktorske disertacije, kandidat Dr Ljiljana Popović je ispoljila sveobuhvatno poznavanje savremenih saznanja o imunopatogenezi tipa 1 dijabetesa i sposobnost njihove kritičke evaluacije. Istraživanje je značajno sa aspekta dosadašnjih saznanja u ovoj oblasti, originalno je koncipirano, i naučno opravdano, a rezultati predstavljaju samostalni naučni doprinos. Istraživanje u okviru ove doktorske disertacije ukazuje na problemi značajnog ranog dijagnostikovanja PAB u T2D korišćenjem CRP-a i lipidnih biomarkera za predikciju razvoja i progresije PAB prevashodno radi prevencije nastanka ozbiljnih komplikacija koje ugrožavaju zdravlje i život obolelih.

Na osnovu svega izloženog, Komisija predlaže Naučnom veće u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da se usvoji ovaj izveštaj i odobri Mr sc.med. Dr Ljiljani Popović zakazivanje javne usmene odbrane doktorske disertacije »**C-REAKTIVNI PROTEIN ODREĐEN VISOKOSENZITIVNOM METODOM I LIPIDNI BIOMARKERI U PREDIKCIJI RAZVOJA I PROGRESIJE PERIFERNE ARTERIJSKE BOLESTI KOD PACIJENATA SA TIPOM 2 DIJABETESA**«.

**Beograd , 20.08. 2014. godine**

#### **Mentor**

Prof dr Miroslava Zamaklar

#### **Članovi Komisije:**

1. Prof. Dr Katarina Lali
2. Prof. Dr Aleksandra Joti
3. Prof. Dr Georgina Pudar