

## NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu održanoj 16. juna 2015. godine izabrana je komisija u sastavu prof. dr Aleksandra Joti , predsednik, prof. dr Arsen D. Risti i prof. dr Georgina Pudar, za ocenu završene doktorske disertacije "**Miokardna disfunkcija u dijabetesu i arterijskoj hipertenziji: analiza zna aja insulinske rezistencije, metaboli kih i kardiovaskularnih determinanti**" kandidatadr Jelene P. Seferovi .

Ilanovi Komisije su detaljno prou ili priloženu doktorsku disertaciju i podnose Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu slede i

### IZVEŠTAJ

#### A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija kandidata dr Jelene P. Seferovi "**Miokardna disfunkcija u dijabetesu i arterijskoj hipertenziji: analiza zna aja insulinske rezistencije, metaboli kih i kardiovaskularnih determinanti**" " napisan je na 196 strana uklju uju i i literaturu kao i 62 priloga, od ega 29 tabela, 21 grafikon, 8 shema i 4 slike. Rad je podeljen u slede a poglavlja: Uvod, Cilj rada, Metode, Rezultati, Diskusija, Zaklju ci i Literatura. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o Komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

Na po etku **Uvoda** predstavljen je klini ki zna aj miokardne disfunkcije u spektru kardiovaskularnih bolesti.Miokardna disfunkcija spada u najve e i najzna ajnije probleme savremene civilizacije. Nezavisno od osnovnog uzroka ona predstavlja završnu fazu svih sr anih oboljenja. Tip 2 dijabetesa (T2D) je jedan od najzna ajnijih faktora rizika za nastanak miokardne disfunkcije. Prevalencija i godišnja incidencija sr ane insuficijencije je znatno ve a kod bolesnika sa T2D, nego kod onih sa normalnom glikoregulacijom. Pored toga, insulinska rezistencija i hiperinsulinemija, kao i razli iti stepeni poreme aja glikoregulacije, bez klini ki ispoljenog T2D predstavljaju zna ajan faktor rizika za nastanak miokardne disfunkcije. Analizirani su rezulati razli itih studija koje su ispitivale uticaj poreme aja glikoregulacije i T2D na nastanak miokardne disfunkcije. Pored toga, uklini koj medicini udruženost arterijske hipertenzije i miokardne disfunkcije je veoma esta i ima veliki dijagnosti ki i prognosti ki zna aj. Osnovna klini ka karakteristika miokardne disfunkcije u arterijskoj hipertenziji je njena neupadljivost i postepena progresija u toku dugog vremenskog perioda.

Poznato je da dijastolna disfunkcija leve komore (DDLK) predstavlja rani poreme aj miokardne funkcije.Epidemiološke studije su pokazale da su najzna ajniji faktori rizika za nastanak DDLK poreme aj glikoregulacije, arterijska hipertenzija, dislipidemija i loše

životne navike (ishrana bogata zasi enim mastima i ugljenim hidratima, fizi ka neaktivnost, prekomerna telesna težina/abdominalna gojaznost i pušenje). Zbog toga su u posljednjem delu uvoda definisane grupe visokog rizika za nastanak razli iith oblika miokardne disfunkcije.

**Cilj radaje** bio da se kod bolesnika sa T2D i/ili arterijskom hipertenzijom koji nemaju ishemijsku bolesti srca utvrdi:

1. Prevalencija dijastolne i sistolne disfunkcije leve komore u opisane tri grupe bolesnika
2. Analiza uticaja pojedina nih faktora rizika na nastanak dijastolne i sistolne disfunkcije leve komore (T2D i arterijska hipertenzija)
3. Analiza metaboli kih i kardiovaskularnih determinanti u ispitivanoj populaciji
4. Upore ivanje demografskih, ehokardiografskih, metaboli kih i terapijskih parametara izme u ispitivanih grupa
5. Prediktori nastanka sistolne i dijastolne disfunkcije leve komore
6. Korelacije demografskih, biohemijskih, metaboli kih i ehokardiografskih parametara kod ispitivanih bolesnika

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

Aktuelna studija je radjena u periodu od oktobra 2007. do januara 2013. godine. U ovu studiju preseka konsekutivno je prema slede im kriterijumima bilo uklju eno 247 bolesnika sa: 1. T2D na terapiji oralnim antihiperglikemicima i/ili 2. arterijskom hipertenzijom. Bolesnici koji su imali sr anu insuficijenciju, valvularne bolesti srca, miokarditis ili malignitet nisu uklju eni u ispitivanje.

Kako je ishemijska bolest srca bila isklju ujuci kriterijum, posle ehokardiografskog stres testa je isklju eno osam bolesnika. Preostalih 239 bolesnika sa T2D i/ili arterijskom hipertenzijom, bez ishemijske bolesti srca su bili podeljeni u tri grupe: Grupu 1 je sa injavao 101 bolesnik sa T2D, bez arterijske hipertenzije i ishemijske bolesti srca. Grupu 2 je inilo 62 bolesnika koji imaju arterijsku hipertenziju, a nemaju T2D ni ishemijsku bolest srca. U Grupu 3 je uklju eno 76 bolesnika sa T2D i arterijskom hipertenzijom, kod kojih je isklju ena ishemijska bolest srca. Izbor ispitanika sproveden je veoma precizno prema postavljenim zadacima istraživanja. Kriterijumi uklju ivanja u studiju odgovaraju u potpunosti istraživanjima iz oveoblasti, a u skladu sa poštovanjem eti kih principa.

U Centru za metaboli ke poreme aje, intenzivirani tretman i elijsku terapiju u dijabetesu Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS bolesnici su bili klini ki pregledani, odre eni su im antropometrijski parametri i uzeti uzorci krvi za odre ivanje rutinskih biohemijskih analiza i specifi nih biohemijskih parametara.

Uzimanje uzoraka krvi je bilo sprovedeno našte, nakon 12 asova gladovanja. Od rutinskih biohemijskih analiza bili su odre ene koncentracije glukoze, uree, kreatinina, glikoliziranog hemoglobina (HbA1c), ukupnog holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola, triglicerida, apolipoproteina A1, apolipoproteina B, apolipoproteina A II, apolipoproteina E, lipoproteina (a) i slobodnih masnih kiselina. Tako e, bili su uzeti uzorci krvi za odre ivanje specifi nih biohemijskih parametara koji su bili zamrznuti za kasniju analizu [visoko senzitivni C reaktivni protein (hsCRP), homocistein, N terminalni fragment moždanog (B-tipa) natriuretskog peptida (NT pro BNP), galektin 3, adiponektin, cistatin C, superoksid dizmutaza (SOD), glutation peroksidaza (GPx), insulin]. Posle izdvajanja, serum/plazma je bila zamrznuta i uvana na temperaturi od  $-70^{\circ}\text{C}$  do analize. Kasnije odre ivanje parametara iz zamrznutih uzoraka krvi za sve bolesnike bilo je sprovedeno istog dana. Laboratorijske analize su bile ura ene u Centru za medicinsku biohemiju KCS.

Svim bolesnicima je bila odre ena insulinska senzitivnost metodom modela homeostaze, u kojoj se na osnovu bazalnih vrednosti glukoze i insulina u serumu izra unava parametar insulinske rezistencije HOMA-IR. Kod bolesnika sa dijabetesom, terapija peroralnim antihiperглиkemicima je bila obustavljena 48-72 sata pre testiranja insulinske senzitivnosti.

Na Klinici za kardiologiju KCS, bolesnicima su bili izmereni krvni pritisak, ura en elektrokardiogram i ura en ehokardiografski stres test. Takodje, uradjen je detaljan ehokardiografski pregled sa tkivnim Dopler-om.

Za procenu razlike proporcije sistolne i dijastolne disfunkcije leve komore u ispitivanim grupama dovoljan broj ispitanika u svakoj grupi je bio najmanje 60. On je izra unat na osnovu literaturnih podataka i pretpostavljene proporcije DDLKu grupi sa dijabetesom od 0,30 (30%) i proporcije dijastolne disfunkcijeu grupi sa arterijskom hipertenzijom od 0,55 (55%), uz alfa grešku od 0,05 ( $Z=1,96$ ) i mo testa od 0,8 (80%).

Za prikazivanje rezultata koriš ene su metode deskriptivne i analiti ke statistike, dok su za odre ivanje prediktora dijastolne disfunkcije leve komore koriš ene univarijantna i multivarijantna logisti ka regresiona analiza. Statisti ka obrada i analiza su bili ura eni u kompjuterskom programu SPSS Windows, verzija 21.0. Vrednost  $p<0,05$  su bile smatrana statisti ki zna ajnom.

U poglavlju **Rezultati** su jasno, pregledno i dokumentovano izneti rezultate istraživanja prema postavljenim ciljevima (videti poglavlje B ovog Izveštaja).

U poglavlju **Diskusija** prvo je analiziran zna aj metaboli kih faktora i arterijske hipertenzije u nastanku miokardne disfunkcije. Pokazano je da ve ina oboljenja koja izazivaju miokardnu disfunkciju, kao što su ishemijska bolest srca sa i bez preležanog infarkta miokarda, arterijska hipertenzija, T2D, hiperlipoproteinemija i gojaznost spadaju u metaboli ke poreme aje. U daljem toku, diskutovan je koncept kardiometaboli kog

(kardiodijabeti nog) kontinuuma, stanja u kome T2D, metabolički sindrom i esto udružena arterijska hipertenzija, dovode do promena na kardiovaskularnom sistemu. Ovaj koncept je potvrđen u kliničkoj praksi i ima velike terapijske implikacije, jer ukazuje na neophodnost ranog, subkliničkog utvrđivanja metaboličkih promena. Ukazano je na značaj DDLK kao po etnog oblika miokardnog oštećenja u T2D. U sledećem delu diskusije detaljno je analizirana patofiziološka uloga poremećaja glikoregulacije i T2D u nastanku miokardne disfunkcije. Pokazane su i korelacije DDLK i parametara glikoregulacije u aktuelnoj i sličnim studijama prikazanim u literaturi. Nakon toga, prikazana je i patofiziološka povezanost insulinske rezistencije i DDLK, kao i njihove korelacije. Zbog brojnih kontroverzi u postavljanju dijagnoze DDLK kao i različitosti u selekciji bolesnika, u literaturnim podacima postoje značajne razlike u prevalenciji DDLK. Analizirani su uzroci ove heterogenosti, i prikazana je prevalencija DDLK u aktuelnoj studiji, kao i u dva različita vremenska intervala u poslednjih deset godina. U poslednjem delu diskusije razmotrena je uloga arterijske hipertenzije u nastanku DDLK, analizirana je progresija miokardne disfunkcije u arterijskoj hipertenziji, kao i dijagnostički i terapijski aspekti ovog poremećaja. Na kraju diskusije je dat kritički osvrt na metodologiju i ograničenja studije.

U poglavlju **Zaključci** su na osnovu dobijenih rezultata u ovoj doktorskoj disertaciji, navedeni sledeći zaključci:

1. U ispitivanoj populaciji od 239 bolesnika sa T2D i/ili arterijskom hipertenzijom, bez ishemijske bolesti srca, ukupna uestalost DDLK je iznosila 12,1%.
2. Najveća uestalost DDLK je utvrđena kod bolesnika koji su imali T2D (15,8%), zatim u grupi bolesnika koji su imali T2D i arterijsku hipertenziju (13,2%), dok je najmanja uestalost bila kod bolesnika koji su imali samo arterijsku hipertenziju (4,8%).
3. Analiza demografskih karakteristika ispitivanih bolesnika pokazala je da su bolesnici sa T2D, u kojih je bila najveća uestalost DDLK, bili većinom muškog pola i imali pozitivnu porodičnu anamnezu za T2D u odnosu na druge dve grupe bolesnika.
4. Kod bolesnika sa T2D, kod kojih je bila najveća uestalost DDLK, utvrđene su statistički značajno više bazne koncentracije insulina i vrednosti HOMA-IR, u poređenju sa druge dve grupe. Ova grupa je imala takođe veće koncentracije svih lipidnih subfrakcija i slobodnih masnih kiselina u odnosu na druge dve grupe.
5. U Grupi 1, bolesnici sa T2D kod kojih je bila najveća uestalost DDLK, vrednosti kreatinina su bile statistički značajno najveće, a jačina glomerulske filtracije najmanja (uz urednu bubrežnu funkciju) u poređenju sa drugim grupama.
6. Grupa 1 (bolesnici sa T2D), kod kojih je utvrđena najveća uestalost DDLK, je imala najveću koncentraciju adiponektina.
7. Da bi se utvrdili prediktori DDLK analizirani su samo Grupa 1 i Grupa 2. Univarijantnom regresionom analizom, kao značajni prediktori rizika za nastanak DDLK su se izdvojili prisustvo T2D, vrednosti apolipoproteina AI i apolipoproteina AII i jačina glomerulske filtracije.

8. U univarijantnoj regresionoj analizi utvrđena je značajna korelacija između kardiografskih parametara i T2D. Multivarijantnom regresionom analizom kao najznačajniji parametar se izdvojio indeks mase leve komore.
9. Ispitivanjem korelacije indeksa mase leve komore utvrđena je njegov statistički značajna povezanost s muškim spolom, koncentracijom glukoze, HbA1c, HDL holesterola, triglicerida, apolipoproteina B. Također, ovaj kardiografski parametar je korelirao s koncentracijom kreatinina, jačinom glomerulске filtracije, i nivoom albuminurije. Utvrđena je i povezanost indeksa mase leve komore s HOMA-IR.

U poglavlju **Literatura** navedene su 292 bibliografske jedinice koje su bile korištene u pregledu i analizi teme.

U poglavlju **Prilozi** nalazi se spisak skraćena imena korištenih u doktorskoj disertaciji.

## **B. Kratak opis postignutih rezultata**

U poglavlju **Rezultati** prikazani su rezultati istraživanja u odnosu na postavljene ciljeve u doktorskoj disertaciji.

Dijastolnu disfunkciju leve komore imalo je 12,1% bolesnika (29/239). Najveća uestalost DDLK je utvrđena u Grupi 1 (15,8%), zatim u Grupi 3 (13,2%), dok je najmanja uestalost bila u Grupi 2 (4,8%). Utvrđena je statistički značajna razlika u prevalenciji DDLK između Grupe 1 i 2 ( $p=0,034$ ), dok nije bilo razlike između Grupe 2 i 3 ( $p=0,096$ ), kao i između Grupe 1 i 3 ( $p=0,618$ ).

Ispitivanjem karakteristika između grupa pokazano je da su bolesnici iz Grupe 1 većinom bili muškog pola ( $p=0,001$ ) i imali pozitivnu porodičnu anamnezu za tip 2 dijabetesa ( $p<0,001$ ). Ovi bolesnici su najviše koristili statine u terapiji ( $p=0,042$ ). Bazne koncentracije insulina i HOMA-IR su bile statistički značajno najviše u Grupi 1 ( $p<0,001$ ). Koncentracije svih lipidnih subfrakcija i slobodnih masnih kiselina su također bile najviše u ovoj grupi. Iako su svi bolesnici imali normalnu bubrežnu funkciju, vrednosti kreatinina ( $p<0,001$ ) su bile statistički značajno najviše, a jačina glomerulске filtracije ( $p<0,001$ ) najniža kod bolesnika iz Grupe 1. Također, koncentracije adiponektina su bile najviše u ovoj grupi ( $p<0,001$ ).

Za potrebe utvrđivanja prediktora DDLK urađena je analiza rezultata bolesnika iz Grupe 1 i 2. Univarijantnom logističkom regresionom analizom kao značajni prediktori rizika za nastanak DDLK izdvojeni su prisustvo T2D ( $p=0,034$ ), vrednosti apolipoproteina AI ( $p=0,001$ ) i apolipoproteina AII ( $p=0,037$ ), i jačina glomerulске filtracije ( $p=0,034$ ).

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi utvrđeno je značajna povezanost sledećih ehokardiografskih parametara koji su korišćeni za postavljanje dijagnoze dijastolne disfunkcije (odnos rane i kasne dijastolne brzine lateralnog dela mitralnog anulusa, enddijastolni dijametar leve komore, endsistolni dijametar leve komore, ejezionijska frakcija, udarni volumen, indeks mase leve komore, minutni volumen i indeks minutnog volumena) sa T2D. Multivarijantnom logističkom regresionom analizom kao najznačajniji parametar povezan sa prisustvom T2D se izdvojio indeks mase leve komore ( $p < 0,001$ , OR=1,059, 95%CI 1,029-1,089).

Ispitivanjem korelacija indeksa mase leve komore utvrđeno je statistički značajna povezanost sa muškim polom, koncentracijom glukoze, HbA1c, HDL holesterola, triglicerida, apolipoproteina B. Takođe, ovaj ehokardiografski parametar je korelirao sa koncentracijom kreatinina, glomerulskom filtracijom, i nalazom albuminurije. Utvrđeno je i povezanost indeksa mase leve komore i HOMA-IR.

Rezultati su prikazani pregledno i jasno u tabelama i grafikonima.

### **C. Uporedna analiza rezultata doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Korelacija glikoregulacije i DDLK je dokazana u velikobrojnoj studiji. Ova korelacija utvrđena je i kod bolesnika koji su imali normalnu glikoregulaciju. U studiju Dinha i saradnika [1] bilo je uključeno 208 bolesnika sa T2D različitih težina. Utvrđeno je značajna korelacija vrednosti HbA1c i odnosa E/E', kao i HbA1c i indeksa volumena leve pretkomore. U opservacionoj studiji Stahrenberg-a i saradnika [2] multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da je stepen poremećaja glikoregulacije bio povezan sa DDLK, kao i da je korelirao sa vrednošću HbA1c. U aktuelnom istraživanju značajni prediktori nastanka DDLK je bio T2D. Od značajnog je da se naglasi da jedan od najznačajnijih parametara za postavljanje dijagnoze DDLK, indeks mase leve komore, takođe korelirao sa T2D, kao i sa koncentracijom glukoze i vrednošću u HbA1c.

Insulinska rezistencija je nezavisni prediktor nastanka kardiovaskularnih bolesti u T2D, ali i kod onih sa normalnom glikoregulacijom. Mogelwang i saradnici [3] su pokazali da je DDLK prisutan u subkliničkoj fazi poremećaja metabolizma glukoze, kod bolesnika sa insulinom rezistencijom, koji nemaju T2D. Ovakva saznanja mogu imati terapijske implikacije jer bi lekovi koji poboljšavaju insulinску senziitivnost mogli da imaju preventivnu ulogu u razvoju DDLK. U studiji Fontes-Carvalho i saradnika [4] je potvrđeno da su bolesnici sa veoma niskom rezistencijom imali ozbiljniju poremećaj DDLK. Značajno povećanje rizika nastanka ovog poremećaja. Rezultati prethodnih studija su u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u aktuelnom istraživanju. Od značajnog je da se naglasi da jedan od najznačajnijih parametara za postavljanje dijagnoze DDLK, indeks mase leve komore, korelirao sa indeksom HOMA-IR.

U različitim studijama prevalencija DDLK je značajno varirala. Upoređivanje rezultata aktuelne studije i literaturnih podataka je pokazalo širok spektar prevalencije dijasolne disfunkcije. Studije sprovedene pre 2010. godine imale su mali broj bolesnika i upotrebljavale su veoma heterogenu metodologiju. Karakteristika studija sprovedenih posle 2010. godine je veći broj bolesnika i standardizovana metodologija [5, 6].

U aktuelnoj studiji DDLK je bila utvrđena kod 12,1% ispitanika. Najveća učestalost DDLK, 15,8%, imali su bolesnici sa T2D (Grupa 1), a zatim bolesnici sa udruženim T2D i arterijskom hipertenzijom 13,2% (Grupa 3). Najmanja prevalencija DDLK je utvrđena kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom (Grupa 2) 4,8%. Studija CARDIPP (Cardiovascular Risk factors in Patients with Diabetes—a Prospective study in Primary care) [7] koja je uključila 406 bolesnika sa T2D u kojoj je trećina (34%) potvrđena DDLK. U studiju Habeka i saradnika [8] bilo je uključeno 202 bolesnika sa T2D, kojih je 79% imalo DDLK. Ofstad i saradnici [9] su u svoje istraživanje uključili 100 bolesnika sa T2D, bez znakova srčane insuficijencije. Pokazano je da je 16% bolesnika sa T2D imalo DDLK. Dihn i saradnici [1] su ispitali 208 bolesnika sa normalnom ejakcijom i utvrdili DDLK kod 82% bolesnika [249]. Studija Patil-a i saradnika [10] je uključila 127 bolesnika sa trajanjem T2D dužim od pet godina, kod kojih je kodok polovine ispitanika (54,3%) imala DDLK.

## Literatura:

1. Dinh W, Lankisch M, Nickl W, et al. Insulin resistance and glycemical abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology* 2010;9:63.
2. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010;53(7):1331-40.
3. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, et al. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. *Circulation* 2009;119(20):2679-85.
4. Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:4.
5. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):107-33.
6. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539–50.
7. Blomstrand P, Engvall M, Festin K, et al. Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in

- patients with type 2 diabetes. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015 Mar 6. Epub ahead of print
8. Habek JC, Lakusic N, Kruzliak et al. Left ventricular diastolic function in diabetes mellitus type 2 patients: correlation with heart rate and its variability. Acta Diabetol 2014;51:999-1005.
  9. Ofstad AP, Urheim S, Dalen H, et al. Identification of a definite diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetes by comprehensive echocardiographic evaluation: A cross-sectional comparison with non-diabetic weight-matched controls. J Diabetes 2014. [Epub ahead of print]
  10. Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. J Cardiovasc Dis Res 2011;2:213-22.

#### **D. Objavljeni ili saopšteni rezultati koji ine deo doktorske disertacije**

1. **Seferovic JP**, Lalic NM, Floridi F, Tesic M, Seferovic PM, Giga V, Lalic K, Jotic A, Jovicic S, Colak E, Salerno G, Cardelli P, Di Somma S. Structural myocardial alterations in diabetes and hypertension: the role of galectin-3. ClinChem Lab Med 2014;52(10):1499-505.
2. **Seferovi Mitrovi JP**, Seferovi PM, Vujisi Teši B, Petrovi M, Risti AD, Lali K, Joti A, Teši M, Giga V, Mili N, Singh S, Lali NM. Predictors of diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes. Int J Cardiol 2012;156(2):219-21.
3. **Seferovi JP**, Milinkovi I, Teši M, Risti A, Lali N, Simeunovi D, Zivkovi I, Di Somma S, Seferovic PM. The role of glycemia in acute heart failure patients. Clin Chem Lab Med 2014;52(10):1437-46.

#### **E. Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija "**Miokardna disfunkcija u dijabetesu i arterijskoj hipertenziji: analiza zna aja insulinske rezistencije, metaboli kih i kardiovaskularnih determinanti**" kandidata dr Jelene P. Seferovi obra uje jednu od najaktuelnijih zajedni kih tema dijabetologije i kardiologije, koja se u poslednjim decenijama nalazi u žiži interesovanja. Predstavlja originalan nau ni doprinos prou avanju veoma važnog i kontroverznog klini kog problema. Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju da ove rane promene miokarda nisu tako retke kod bolesnika sa T2D, kao i da je neophodno blagovremeno pravilno postavljanje dijagnoze i le enja u cilju prevencije dalje progresije.

Opravdanost istraživanja je dobro obrazložena u uvodu, a ciljevi su jasno definisani. Metodologija rada je savremena, rezultati jasno i precizno predstavljeni, a statisti ka obrada je adekvatna. U diskusiji se jasno vidi da kandidat razume materiju i da poznaje stru nu literaturu vezanu za ispitivanu temu. Zaključci izvedeni iz rezultata su veoma zna ajni i predstavljaju osnov za dalja istraživanja i terapijske mogu nosti. Takodje,



pokazano je da je kandidat upoznat sa najnovijim saznanjima iz ove oblasti, da je sposoban da samostalno planira, primenjuje i analizira najsavremenije metode istraživanja, kao i da adekvatno obrađuje i interpretira rezultate.

Na osnovu svega izloženog, Komisija predlaže Načelniku u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati završenu doktorsku disertaciju dr Jelene P. Seferovi "Miokardna disfunkcija u dijabetesu i arterijskoj hipertenziji: analiza značajna insulinske rezistencije, metaboličkih i kardiovaskularnih determinanti" kao i da je uputi na dalje usvajanje i zakazivanje javne usmene odbrane.

Mentor

Članovi Komisije:

---

Akademik Prof. dr Nebojša Lali

---

Prof. dr Aleksandra Joti, predsednik

Komentor

---

Prof. dr Siniša Pavlovi

---

Prof. dr Arsen D. Risti

---

Prof. dr Georgina Pudar,  
Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Beograd, 22.septembar 2015.godine