

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.10.2021.g., broj 7520/1, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom :

“Estroprogestageni u terapiji sekundarne hipertenzije u menopauzi”

kandidata dr Aleksandra Đoga, zaposlenog u Internoj klinici, odeljenje za endokrinologiju, Kliničkog centra Crne Gore. Mentor je Prof. dr Svetlana Vujović, a komentor Prof.dr Ivan Dožić

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

- 1.Prof. dr Srđan Popović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc.dr Dragana Srebro, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof.dr Zoran Hajduković, redovni profesor Medicinskog fakulteta VMA

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 Aleksandra Đoga, pod nazivom ”Estroprogestageni u terapiji sekundarne hipertenzije u menopauzi” napisana je na ukupno 95 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno **29** tabela, **1** grafikon i **5** shema. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

Uvodom su definisani pojmovi klimakterijuma i menopauze, kao i fiziologija ovarijuma kao žlezde koja sekretuje estroprogestagene, krucijalne hormone koji su osnova feminine reprodukcije. Međutim, ova disertacija dovodi u vezu navedene hormone sa kardiovaskularnim i metaboličkim procesima i ukazuje da pad njihove serumske koncentracije ima negativni uticaj na vaskularni endotelijum. U uvodu je precizno opisan biohemizam estroprogestagena i njihovih receptora. Takođe, predstavljeni su savremeni kriterijumi za definiciju arterijske hipertenzije i njena podela. Uzimajući u obzir činjenicu da je povišen krvni pritisak značajan faktor

vaskularnog oštećenja i samim tim promotor starenja tkiva, u uvodu su predstavljene najsavremenije teorije starenja i patofiziološki mehanizmi koji su osnova tog procesa. Uz to, u uvodnom delu objašnjena je direktna i indirektna povezanost estroprogestagena, ne samo sa direktnim, mehaničkim lezijama vaskularnog endotelijuma, što predstavlja povišen krvni pritisak, već i sa metaboličkim procesima, kao što su dislipidemija i insulinska rezistencija, koji predstavljaju indirektni patološki uticaj na endotelijum.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja uticaja terapije estroprogestagenima u menopauzi na arterijsku hipertenziju. Takođe kao cilj rada naveden je uticaj estroprogestagena na metabolizam lipida u žena sa hipertenzijom nastalom u menopauzi, kao i uticaj razlika u komponentama estrogena i progestagena u preparatima na hipertenziju i metabolizam lipida u tom životnom periodu.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivnoj kliničkoj interventnoj kontrolisanoj studiji paralelnih grupa koja je sprovedena u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, u periodu 1996-2010. godine. Istraživanjem su bile obuhvaćene 64 žene u menopauzi, podeljene u 3 grupe:

I grupa: žene u menopauzi na terapiji oralnim estroprogestagenima (22 žene)

II grupa: žene u menopauzi na terapiji transdermalnim estroprogestagenima (17 žena)

III grupa: žene u menopauzi na terapiji estroprogestagenima intramuskularno (25 žena)

Protokolarno, ispitanicama su uzeti anamnestički podaci: ime i prezime, godine starosti, vreme nastajanja menarhe i menopauze, dužina trajanja novootkrivene hipertenzije u menopauzi, terapija antihipertenzivima, izmerene antropometrijske karakteristike: telesna visina, telesna težina, indeks telesne mase, obim struka i kuka, uzete laboratorijske analize: holesterol, HDL, LDL, trigliceridi, apo A, apo B, lipoprotein A, glikemija. Lipidni status definisan je vrednostima ukupnog holesterola (HOL) (mmol/L), HDL (mmol/L), LDL (mmol/L), triglicerida (TG) (mmol/L), lipoproteina(a) (Lp(a)) (g/L), apolipoproteina A (Apo-A) (g/L), apolipoproteina B (Apo-B) (g/L). Lp(a), Apo-A i Apo-B određivani su pomoću metode nefelometrije (nefelometar: BN/100, Behring, Germany). Ukupni holesterol, LDL, HDL i TG određivani su na osnovu metode hromatografije (pribor Boeringher Mannheim). Nadalje, odrađene su hormonske analize: folikulostimulišući hormon (FSH), luteinizujući hormon (LH), prolaktin, estradiol, testosteron, protein koji se vezuje za polne hormone (sex hormone binding globulin-SHBG). Hormonske analize su određivane iz seruma u 8 sati ujutro, pre, tokom 6. meseci terapije estroprogestagenima u svim grupama i tokom 6 do 12 meseci primene terapije. Hormonski status definisan je vrednostima folikulostimulišućeg hormona (FSH) (IU/L), luteinizujućeg hormona (LH) (IU/L), estradiola (E2) (pmol/L), progesterona (P) (nmol/L), testosterona (T) (nmol/L), vezujućeg globulina za polne hormone (SHBG) (nmol/L), dehidroepiandrosteron-sulfata (DHEAS) (μmol/L), prolaktina (PRL) (mIU/L) i tireostimulišućeg hormona (TSH) (mIU/L). Hormonske analize su bile određene RIA metodom.

Izmerena je tenzija MEDITECH ABP aparatom, uz interval merenja na 15 minuta, a potom je urađen 24h holter monitoring tenzije pre i tokom 6. meseca terapije

estrogenima i tokom 6 do 12 meseci primene terapije. Za analize je korišćena deskriptivna i neparametarska statistika SPSS statističkog paketa.

Dobijeni podaci su statistički obrađeni: standardnim deskriptivnim metodama (minimalna, maksimalna, srednja vrednost, modalna i medijalna vrednost) i analitičkim statističkim metodama (Studentov T test, X² test, Fišerov test, Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis, Friedmanov test). Za ponavljana merenja bila je korišćena jednofaktorska i multifaktorska analiza varijanse, a za kategoričke varijabile Wilcoxonov test metode regresivne analize. Za analizu povezanosti praćenih parametara korištena je Spearmanova i Pearsonova korelacija (120). Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Baza podataka je formirana u Microsoft Office Excel. Za statističku obradu podataka korišćeni su standardni statistički paketi (SPSS 18.0, MedCalc I sl).

Navedeni parametri (antropometrijske karakteristike, hormonske analize, lipidni status, krvni pritisak i srčana frekvencija, praćeni su inicijalno, tokom 6 i 12 meseci primene estrogenih supstitucija i prikazani tabelarno, Inicijalno su prezentovani parametri ispitanica u odnosu na način primene terapije, u ukupnom sastavu, a potom, pojedinačno, vrednosti parametara ispitanica na oralnoj terapiji, zavisno od uvođenja terapije, zatim na transdermalnoj i naposljetku na parenteralnoj terapiji.

Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Reprerzentativnost broja pacijenata je ostvarena uz poštovanje statističkih principa, koji uključuju: nivo pouzdanosti, varijabilnost i maksimalno dozvoljenu grešku, a neophodnih za donošenje zaključaka ($\alpha = 5\%$, $\beta = 20\%$, power 0,80) (10-Rusel VL). Studija je sprovedena uz potpuno poštovanje Helsinške povelje o ljudskim pravima. Pre uključivanja u studiju sve pacijentkinje su obavestene o trajanju, cilju i načinu sprovođenja studije, posle čega su u studiju uključene samo pacijentkinje koje su dobrovoljno pristale na učešće.

Rezultati detaljno opisuju i jasno predstavljaju sve dobijene rezultate.

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 **228** referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije /

C) Kratak opis postignutih rezultata

Zaključci ispitivanja su bili sledeći:

1) Utvrđen je statistički značajan rast telesne mase i indeksa telesne mase u prvih 6 meseci nakon uvođenja parenteralnog puta primene estrogenih supstitucija, ali se tendencija

nije nastavila do 12-og meseca primene. Ostali vidovi terapijskih puteva nisu ukazivali na takvu tendenciju kroz celo vreme primene hormonske supstitucione terapije

2) Oralni put primene ishodovao je statistički značajnim smanjenjem sistolne i dijastolne tenzije i srčane frekvence tokom dana i tokom noći, dok su transdermalni i parenteralni put primene imali statistički značajan pad u pogledu sistolne i dijastolne tenzije tokom dana

3) Nije utvrđena statistički značajna razlika u vrednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, tokom dana i noći, zavisno od puta primene terapije. Registrovana je statistički značajno niža vrednost srčane frekvence inicijalno, tokom dana, na transdermalnoj u odnosu na peroralnu terapijsku primenu.

4) Nađen je statistički značajan pad vrednosti FSH i LH, kao i pad vrednosti progesterona i DHEAS, tokom primene supstitucije i rast vrednosti SHBG i estradiola, uz činjenicu da je pad vrednosti DHEAS, FSH i LH, kao i rast estradiola i SHBG ostvaren nezavisno od načina primene.

5) Statistički značajniji pad vrednosti FSH i porast vrednosti SHBG ostvaren je na oralnoj u odnosu na transdermalnu primenu supstitucije. Uz to, oralni put primene ostvaruje statistički značajan pad nivoa testosterona kod ispitanica.

6) LDL holesterol i apo B je pokazao tendenciju statistički značajnog pada, a apo A tendenciju rasta, u sva tri tipa supstitucione primene.

7) HDL holesterol je statistički značajno rastao oralnim putem supstitucije.

8) Transdermalni put primene pokazao je statistički značajan pad nivoa triglicerida u odnosu na oralni put primene.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Estrogenska hipoteza sugerise da fiziološki nivo estrogenemije u reproduktivnom periodu života žene, smanjuje kardiovaskularni rizik. Kao podrška ovoj hipotezi, brojne studije dokazuju da kod žena u menopauzi raste kardiovaskularni rizik u odnosu na rizik kod žena u reproduktivnom periodu (Colditz i sar., 1987., van der Schouw i sar., 1996.)

Značajan broj studija, sprovedenih od 70-ih do 90-ih godina prošlog veka, sugerise da primena konjugovanih estrogena smanjuje rizik od kardiovaskularnog obolevanja (Criqui i sar., 1988., Hammond i sar., 1979., Sullivan i sar., 1990.)

Uz to, postoji podatak koji ukazuje da žene koje su u terapijskom protokolu koristile estrogene, imaju za 25 do 50% nižu incidenciju obolevanja od infarkta miokarda (Lufkin i sar., 1995).

Značajan nalaz ove studije bio je da je primena drospirenona(DRSP) (2mg) u kombinaciji sa estradiolom(E2) (1mg) bez drugih antihipertenzivnih lekova, efektivno snižava sistolni i dijastolni 24-časovni krvni pritisak kod žena u ranoj menopauzi. Poznato da DRSP/E2 može pojačati antihipertenzivni efekat enalapрила, odnosno ACE- inhibitora (Preston i sar., 2002; , Preston i sar., 2009.).

Sa druge strane,dobijeni rezultati iz ove studije ukazuju da kada se daje kao jedini lek, pruža visok stepen efikasnosti i bezbednosti u pogledu snižavanja krvnog pritiska,što je u skladu sa novijim literaturnim podacima (Zhao i sar., 2016.)

Osim toga,estrogeni predstavljaju optimalni režim za povećanje HDL-holesterola, ali visoka stopa hiperplazije endometrijuma ograničava upotrebu na histerektomisane žene. Kod žena sa uterusom, njegova primena sa cikličnim medroksi progesteronom ima najpovoljniji efekat na HDL-holesterol i bez rizika je za hiperplaziju endometrijuma (The Writing Group for the PEPI Trial.(No authors listed),1995.)

U ovoj studiji, u kojoj je primenjen estradiol sa drospirenonom, kod žena sa blagom hipertenzijom, vrednosti krvnog pritiska su značajno snižene, dok je u lipidnom statusu vidljiv pad LDL holesterola i porast HDL holesterola. Ovi podaci ukazuju na činjenicu da estrogen-progestagenska terapija sa DRSP 2mg/E2 1mg predstavlja efektnu hormonsku kombinovanu terapiju koja može biti inicirana u ranoj menopauzi kod pacijentkinja sa prvim stadijumom arterijske hipertenzije u cilju prevencije kardiovaskularnog oboljevanja i popravljanja kvaliteta života.

Rosano i Fini su pokazali da različiti estrogeno-progestinski tretmani imaju različite efekte na vaskularnu reaktivnost i da je pažljiv odabir progestina koji se dodaje estrogenu od najveće važnosti za očuvanje ili čak poboljšanje pozitivnih vaskularnih efekata estrogena (Rosano et Fini,2001.), što je u sglasnosti sa rezultatima ove studije.

Žene u menopauzi obično primećuju povećanje telesne težine i obima struka, uzrokovanih androidnom redistribucijom masnog tkiva (Stachowiak i sar., 2015),dok su u ovoj studiji ispitanice imale indeks telesne mase (ITM) u fiziološkom opsegu.

Gojaznost kod žena menopauzi pripisuje se delovanju genetskog ffaktora i faktora okruženja, udruženo sa nepovoljnim životnim navikama, a glavni klinički reprezent ove patološke pojave je povećanje indeksa telesne mase (ITM) i obima struka.

Studija koju je izveo Gambacciani sa saradnicima je u saglasnosti sa rezultatima ove studije,i ona nedvosmisleno ukazuje da hipoestrogenija vodi do porasta telesne težine,što je tipično za menopauzu,dok na terapiji estroprogestagenima nema promene u tom smislu (Gambacciani i sar.,2001.)

Brojni podaci iz literature podržavaju činjenicu da estroprogesteronska supstitucija onemogućava porast u telesnoj težini, tipično za nelečenu menopauzu (Reubinoff i sar., 1995., Sites i sar., 2005.), Uz to, i jedna (randomizovana placebo kontrolisana studija, sprovedenu u Francuskoj,takođe podržava navedene dokaze o neutralnom efektu estroprogesteronske supstitucije na telesnu težinu (Conard i sar., 1995.)

Može se zaključiti da je ova studija pokazala da estroprogesteronska supstitucija nije imala značajniji uticaj na antropometrijske karakteristike ispitanica, ali je upadljivo da je u prvih 6 meseci supstitucione primene parenteralnim putem, došlo do porasta telesne težine i indeksa telesne mase. Međutim, ova tendencija se nije nastavila do 12-og meseca. Ovaj podatak mogao bi se objasniti činjenicom da parenteralni put primene prirodno zaobilazi gastrointestinalni trakt, te samim tim izostaje delovanje estrogenog molekula na inkretinski mehanizam, koji u savremenoj dijabetologiji predstavlja značajnu kariku u razvoju insulinske rezistencije, pa samim tim i gojaznosti. Osim toga, biohemizam je sporiji i vremenski period nedovoljan da hormonska supstituciona terapija koriguje ranije nastale metaboličke poremećaje. Uzevši u obzir i vremensku ograničenost studije, teško je pronozirati daljnje tendencije u pogledu navedenog parametra posmatranja. Prema podacima iz literature DRSP/E2 u komparaciji sa drugim vidovima hormonske supstitucije, ima povoljniji učinak na telesnu težinu (Guang-Sheng i sar. 2010.). Nadalje, neki rezultati ukazuju na činjenicu da terapija DRSP/E2 ne utiče na telesnu težinu u periodu nakon njegove inicijacije u terapijski režim (Junge i sar., 2009).

Budući da je ova studija pokazala da DRSP/E2 značajno snižava vrednosti LDL holesterola, te povećava HDL holesterol nakon 6 i 12 meseci terapije, njeni rezultati sugerišu da DRSP/E2 može smanjiti kardiovaskularni rizik i stopu mortaliteta promenom lipidnog profila. Svi parametri statusa lipida predstavljaju biomarker aterosklerotskog procesa, posebno LDL, koji je posledica menopauze, odnosno smanjenja nivoa estradiola. Nekoliko studija pokazalo je neke korisne efekte DRSP/E2 na metabolizam lipida. Rezultati ove studije slažu se sa nalazima drugih autora koji ukazuju na značajno smanjenje LDL-a, ali ne i kada je u pitanju povećanje nivoa HDL-a.. Takođe je ukazano da je lečenje DRSP/E2 rezultovala značajnim smanjenjem Apo-B i povećanjem nivoa Apo-A nakon 6 i 12 meseci terapije (Villa i sar., 2011; White i sar., 2007., White i sar., 2008.)

U pogledu rezultata ove studije, upadljiva je činjenica da je samo oralni vid primene estroprogesteronske supstitucije uticao na srčanu frekvencu, i u dnevnom, i u noćnom ritmu, dok transdermalni i parenteralni put primene nisu pokazali efekat u smislu njenog snižavanja. U prilog ovoj konstataciji ide i jedna nemačka studija, na manjem populacionom uzorku, koja je u saglasnosti sa rezultatima ove studije u pogledu načina primene estroprogesteronske supstitucione terapije menopauze (Schuchert i sar., 2002).

Uzimajući u obzir sveukupne efekte estroprogesteronske supstitucije i podatke o njenom pozitivnom uticaju na kardiovaskularno zdravlje, ali i kontroverze vezane za ovaj terapijski modalitet, kandidat se poziva i na najnovija istraživanja naučnih autoriteta ove oblasti endokrinologije.

Starosna stratifikacija podataka WHI studije, pokazala je da je započinjanje lečenja hormonima u prvoj dekadi menopauze i sigurno i efikasno. Naime, kod zdravih žena u menopauzi, blagovremeno započinjanje supstitucione terapije je bezbedno, u poređenju sa komplikacijama menopauze koje leči ili sprečava (Naftolin i sar., 2019.)

Prema najnovijoj referenci International society for gynecological endocrinology, Genazzani sa saradnicima ističe da hormonska terapija ne otklanja samo

simptome koji smanjuju kvalitet život, nego i rizik za nastajanje kardiovaskularnih bolesti,frakturu kosti, osteoporozu,a smanjuje kolorektalni karcinom. (Genazzani i sar., 2021.)

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Aleksandar Đogo, Branko Dožić, Svetlana Vujović, Dragana srebro, Ivan Dožić. Effect of continous –combined oral drosperinone- estradiol on blood pressure, body weight and lipid profile in early menopausal women. Indian J Med Res; 2021 (Article IN PRESS).

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Estroprogestageni u terapiji sekundarne hipertenzije u menopauzi“ dr Aleksandra Đoga, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja biologije klimaterijuma i menopauze, ali i njihovog uticaja na kvalitet života žena u ovom životnom dobu i na njihovo zdravstveno stanje uopšte.

Uzimajući u obzir navedeno istraživanje, podaci iz nama dostupne literature i rezultati ove studije, sugerišu da postoji visok stepen komplementarnosti, ali i izvesni stepen neslaganja dobijenih rezultata i zaključaka drugih istraživanja. Pomenuti stepen nepodudarnosti može se opravdati razlikama u metodološkom pristupu prilikom dizajniranja studija. Tu je, pre svega neophodno navesti velike razlike u populacionom uzorku, prvenstveno u pogledu veličine uzorka i njegove strukture , ali je od velikog značaja i vidovi primene estroprogesteronske supstitucije i njihov sastav. Sigurno je da su navedeni faktori uticali na određeni stepen nepodudarnosti među dobijenim rezultatima. Po svom karakteru, ova studija je retrospektivna i uz to sa relativno malim populacionim uzorkom, što bi moglo da predstavlja njen nedostatak. Međutim, možemo konstatovati da je, kao studija paralelnih grupa, omogućila komparaciju efekata različitih formulacija estroprogesteronske supstitucije, ne samo na kardiovaskularne parametre, već i na brojne metaboličke parametre. Podsetimo se da je etiologija kardiovaskularnog oboljenja u metaboličkom poremećaju, dok je pojava hipertenzije i poremećaj srčanog ritma njegova posledica. Studijsko praćenje većeg broja parametara predstavlja prednost ovog istraživanja, koje pokušava da istakne veću ili manju prednost različitih vidova estroprogesteronske supstitucije u kauzalnom tretmanu arterijske hipertenzije, nastale u klimakterijumu i menopauzi. Moramo ukazati i na nepodudarnosti koje postoje u svetskoj literaturi, kao i pojedine diskrepance sa rezultatima ove studije, ali sve zajedno, ovo u suštinskom smislu doprinosi savremenim tendencijama u endokrinološkoj nauci, koja ovim putem pokušava da kauzalno tretira kardiovaskularno obolevanje žena u ovom životnom dobu, i na taj način da ne samo produži trajanje života,nego i popravi njegov kvalitet.

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 Aleksandra Đoga, pod nazivom “Estroprogestageni u terapiji sekundarne hipertenzije u menopauzi”, i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 22.11.2021

Članovi Komisije:

Prof. dr Srđan Popović

Doc. dr Dragana Srebro

Prof. dr Zoran Hajduković

Mentor

Prof.dr Svetlana Vujović

Komentor

Prof.dr Ivan Dožić
