

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 23.11.2023. godine, 14/XVIII-3/3-MMP, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj metaboličkih poremećaja na pojavu kalcifikacija koronarnih krvnih sudova u osoba sa predijabetesom i bez koronarnog sindroma “

kandidata dr Milice Marjanović Petković, zaposlenog na Kliničkom odeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničko bolničkog centra Zvezdara u Beogradu. Mentor je Prof. dr Teodora Beljić Živković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Katarina Lalić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Milan Dobrić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Aleksandar Đukić, profesor na Fakultetu medicinskih nauka u Kragujevcu

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 Milice Marjanović Petković napisana je na ukupno 77 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 13 tabela, 20 grafikona i 2 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisan entitet predijabetesa i na koje načine se može dijagnostikovati. Naznačena je njegova prevalenca i kakav je socioekonomski značaj. Detaljno su objašnjeni svi patofiziološki mehanizmi, aktivni u njegovom razvoju. Objasnjeno je zašto je baš predijabetes kardiometaboličko oboljenje, koji su faktori udruženi u razvoju komorbiditeta vezanih za ovu populaciju.

Najveći fokus je na prisutnom kardiovaskularnom riziku kod osoba kojima je dijagnostikovano predijabetes. U odnosu na osobe sa očuvanom glikoregulacijom napravljen je presek svih faktora rizika kod osoba sa predijabetesom kroz brojne kliničke studije. Analizirana je učestalost infarkta miokarda, koronarne bolesti srca i srčane insuficijencije, atrijske fibrilacije, cerebrovaskularnih bolesti, tranzitnog ishemijskog udara, moždanog udara i povišenog mortaliteta u predijabetesu. Najvažnije je što osobe sa predijabetesom mogu imati iste mikro i makrovaskularne komplikacije kao osobe sa dijabetesom tip 2.

U uvodnom delu su analizirani pokušaji definisanja neinvazivnih biomarkera koronarne bolesti u asimptomatskih osoba sa predijabetesom. Predloženo je merenje prisustva kalcifikacija na koronarnim arterijama putem ukupne vrednosti izražene kao kalcijum skor u Agatsonovim jedinicama (AU), od strane brojnih udruženja ESC, ECE u dogovoru sa EASD, za mogućeg kardiovaskularnog skrining biomarkera kod osoba sa predijabetesom i T2D.

Na kraju je objašnjen značaj CACS u smislu identifikovanja osobe sa povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularne bolesti čak, i pre nego što se pojave simptomi, što omogućava primenu ranih intervencija i korekciju već postojećih faktora rizika.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od utvrđivanja učestalosti pojave kalcifikacija u koronarnim krvnim sudovima u osoba sa predijabetesom i koji poremećaj u predijabetesu (β ćelijska insuficijencija ili insulinska rezistencija na nivou jetre ili mišića) više dovodi do pojave kalcifikacija u koronarnim krvnim sudovima. Takođe kao cilj rada navedena je i povezanost CACS sa indeksom telesne mase (ITM), dislipidemijom, hipertenzijom, porodičnom predispozicijom i pušačkim navikama kod osoba sa predijabetesom.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka koja je sprovedena na Klinici za Interne bolesti, na KO za Endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničko bolničkog centra Zvezdara. Nakon selektovanja ispitanika, pročitano i potpisanog informisanog pristanka, mereni su im telesna visin, telesna težina i obim struka, a nakon toga su uzeti podaci o komorbiditetima, pušačkim navikama i porodičnoj predispoziciji za dijabetes i koronarnu bolest srca. Detaljno su opisani svi kriterijumi za uključanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije, biohemijske analize koje se uzorkuju i metode kojima se rade, način izvođenja OGTT testa, kao i preračunavanje kliničkih parametara. Uzorci insulina i c peptida uzetih tokom OGTT-a obrađivani su u Institutu za laboratorijsku dijagnostiku Konzilijum u Beogradu. Na osnovu dobijenih vrednosti glikemija u OGTT objašnjeno je da su ispitanici podeljeni u tri grupe. Prvu grupu su činili oni koji su imali izolovanu povišenu glikemiju našte ($>5.6\text{mmol/L}$), drugu grupu ispitanici koji su imali glikemiju našte do $5,6\text{mmol/L}$, i u 120min vrednost glikemije od $7,8$ do $10,9\text{mmol/L}$ i treću grupu su činili ispitanici sa oba poremećaja. Ukoliko su ispitanici imali potvrđenu dijagnozu na osnovu vrednosti HbA1c, upućeni sa inicijalno povišenom glikemijom našte, a tokom rađenog OGTT su dobijene uredne glikemije, bili su uključeni u prvu grupu. Nakon inicijalnih procedura, svim ispitanicima je bila urađena multislajsna kompjuterizovana tomografija (MSCT) koronarnih arterija na Institutu za kardiovaskularne bolesti "Dedinje" u Beogradu. Korišćen je MSCT aparat GE Lightspeed, sa 64 preseka bez EKG praćenja i ubrizgavanja kontrasta. Prilikom snimanja svakom ispitaniku su izmerene kalcifikacije na sve četiri koronarne arterije, izračunavan im je individualni kalcijumski skor (CACS) koji je predstavljao zbir svih površina kalcifikovanih koronarnih arterija. Na osnovu dobijenih vrednosti koje se izračunavaju u Agatsonovim jedinicama (AU), ispitanici su kategorisani u pet grupa.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena od strane Etičkog Komiteta Ustanove u kojoj je rađena (27.08.2013) i Etičkog Komiteta Medicinskog Fakulteta u Beogradu (03.12.2013). Svi ispitanici su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju.

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 101reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate, kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije Milice Marjanović Petković utvrđeno podudaranje teksta iznosi 10% (Similarity Index 10%). Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorantovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije. Sve to je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Kalcifikacije na koronarnim arterijama bile su prisutne kod 59,0% ispitanika sa novodijagnostikovanim predijabetesom. Čak 25 ispitanika imalo je ozbiljne kalcifikacije (CACS >100 AU). U proseku ITM je bio graničan između predgojaznih i gojaznih ($29,23 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$), dominirale su osobe ženskog pola, i sve su bile u menopauzi. Osobe ženskog pola su imale manje kalcifikacija na koronarnim arterijama, i vrednosti CACS su bile generalno niže, u odnosu na ispitanike muškog pola. Stariji ispitanici imali su i više vrednosti CACS, tj

veće kalcifikacije na koronarnim arterijama. Nije dobijena statistička značajnost na prisustvo kalcifikacija na koronarnim arterijama u odnosu na pol, starost i ITM.

Ispitanici sa pozitivnom porodičnom anamnezom za T2D imali prisustvo značajnih kalcifikacija na koronarnim arterijama, i rezultat je bio blizu statističkoj značajnosti. Takođe, uočena je značajna razlika što se tiče pušačkih navika. Svi ispitanici su imali prateću tipičnu dislipidemiju. Povišene vrednosti glikemije našte ($> 6.1\text{mmol/L}$) registrovane su kod više od 80% ispitanika. Vrednosti glikemija nakon 120 tog minuta su bile povišene kod više od 70% ispitanika. 66% ispitanika imali su oba poremećaja (IFG + IGT). Utvrđeno je da nema statistički značajnog uticaja promena vrednosti glikemije u OGTTu ($p=0,910$) na prisustvo kalcifikacija koronarnih arterija. U IFG grupi, najviše je bilo ispitanika sa umerenim kalcifikacijama na koronarnim arterijama, njih 12, dok je njih 7 imalo CACS preko 100 AU. Verifikovan je skok insulina više od 3 puta u drugom satu OGTTa. HOMA-IR je bila visoka kod svih ispitanika i iznosila je $2,5\pm 2,3$ i ukazuje na prisutnu insulinsku rezistenciju. Prosečna vrednost HOMA-B je iznosila $59,29\pm 45,75\%$, što je ukazivalo na očuvanu funkciju beta ćelija pankreasa. Osobe sa predijabetesom su imale prateći aterogeni klaster povišen HOMA IR, TGL i LDL hol, ali nije dobijena statistička značajnost u intenzivnijem procesu formiranja kalcifikacija na koronarnim arterijama.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Po podacima dosadašnjih istraživanja nema jasno definisanih prediktivnih pokazatelja mogućeg razvoja kardiovaskularnih komorbiditeta u osoba sa predijabetesom. Pojava kalcifikacija u koronarnim arterijama je potencijalni marker budućeg kardiovaskularnog oboljenja. Kalcifikacije koronarnih arterija su se sa značajnom učestalošću javljale kod ispitanika sa novootkrivenim predijabetesom, uprkos relativno kratkom postojanju poremećaja metabolizma glukoze (McCollough, 2007).

Takođe, nema podataka o povezanosti biohemijskih parametara, koji se određuju u svakodnevnoj kliničkoj praksi, sa pojavom kalcifikacija na koronarnim arterijama. Brojne studije su pokazale da je proces formiranja kalcifikacija u koronarnim arterijama više izražen kod osoba sa predijabetesom u odnosu na populaciju sa očuvanom glikoregulacijom. Prosečne vrednosti kalcijum skora koje su dobili Mori i saradnici su slične vrednostima CACS u ovom radu. Povezanost muškog pola sa više izraženim kalcifikacijama koronarnih arterija

dokumentovali su i drugi autori, kod osoba sa očuvanom glikoregulacijom i kod osoba sa T2D (Mori,2021)

U velikoj studiji koju su Lei i saradnici sprovedi sa T2D koji su bili asimptomatski i nisu imali dijagnostikovanu prateću KV bolest pokazano je da u grupama sa višim CACS-om dominira muški pol. I u ovoj studiji 66% osoba muškog pola je imalo kalcifikacije na koronarnim arterijama. Takođe potvrđena je i linearna povezanost CACS sa starošću ispitanika i abdominalnom gojaznošću (Lei,2021, Lehmann,2013). Dobijena je statistička značajnost prisustva kalcifikacija na koronarnim arterijama u odnosu na status pušenja, što su i brojne studije (Lei, 2021, Eun YM, 2016, Heinsen, 2021) potvrdile.

Najveći procenat ispitanika koji su imali pozitivnu porodičnu predispoziciju bio je u grupi onih sa kalcijum skorom višim od 400AU. Pokazano je da postoji korelacija između pozitivne porodične anamneze za T2D i prisustva kalcifikacija na osnovu brojnih studija. Nije utvrđena povezanost za postojanje kalcifikacija koronarnih arterija kod osoba sa predijabetesom na osnovu vrednosti izolovanih biohemijskih parametara (Kao WHL, 2005). Lipidni status je odstupao kod svih ispitanika sa predijabetesom i još jednom je potvrđena klasična prateća dislipidemija kod ove populacije. Eun i saradnici navode da povišeni LDL C i TGL su prediktivni faktori za CAC, kod osoba sa povišenom glikemijom našte, mada ima i suprotnih mišljenja (Eun, 2016).

Kod ispitanika je predominantno postojala insulinska rezistencija, dok je funkcija β ćelija endokrinog pankreasa bila očuvana, što navodi na zaključak da insulinska rezistencija predstavlja izvorni poremećaj koji zajedno sa ostalim faktorima uslovljava pojavu kalcifikacija na koronarnim arterijama, što su i brojni podaci iz literature i potvrdili (Fakhrzadeh, 2016). Klaster povišenih vrednosti HOMA-IR (>1.9), LDL-holesterola (>2.6 mmol/L) i triglicerida (>1.7 mmol/L) bio je u fokusu ovog ispitivanja. Odsustvo ovog klastera povezano je bilo većom učestalošću odsustva kalcifikacija na koronarnim arterijama, ali nije dobijena statistička značajnost najverovatnije zbog relativno malog broja ispitanika.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Marjanovic Petkovic M, Vuksanovic M, Sagic D, Radovic I, Soldatovic I, Beljic Zivkovic T. Risk Factors for Coronary Artery Calcifications in Overweight or Obese Persons with Prediabetes: Can They Predict T2 Diabetes and Coronary Vascular Events? *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(12):3915: 1-16: DOI: 10.3390/jcm12123915 (M22 IF 4,96)

Marjanović Petković M, Beljić Živković T. Predijabetes-entitet savremenog doba sa brojnim faktorima rizika. *Medicinski podmladak*, 2024; 75(3): DOI 10.5937/mp75-45793.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Uticaj metaboličkih poremećaja na pojavu kalcifikacija koronarnih krvnih sudova u osoba sa predijabetesom i bez koronarnog sindroma**” dr Milice Marjanović Petković predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja i neophodnosti neinvazivnih biomarkera koronarne bolesti kod naizgled zdrave populacije osoba sa predijabetesom koji mogu ukazivati na prisustvo kalcifikacija na koronarnim arterijama kod ove populacije i na vreme proceniti kardiovaskularni rizik. Takođe da li uobičajeni biohemijski parametri iz svakodnevne kliničke prakse mogu pomoći u ovoj proceni.

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 Milice Marjanović Petković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 29.12.2023.

Članovi Komisije:

Prof. dr Katarina Lalić

Doc. dr Milan Dobrić

Prof. dr Aleksandar Đukić

Mentor:

Prof. dr Teodora Beljić Živković
