

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука Наставно научног већа Факултета Медицинских наука , Универзитета у Крагујевцу.

Одлуком Наставно научног већа Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, број 01-1523/7-3 од 20.02.2013 године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др мед. Драгана Ловића под називом:

"Анализа фактора ризика за настанак хипертрофије леве коморе код пацијената са артеријском хипертензијом "

На основу одлуке Наставно научног већа, формирана је Комисија у саставу:

- 1. Проф. др Владимир Јуришић**, председник, редовни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област патолошка физиологија
- 2. Проф. др Владимир Милорадовић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина
- 3. Проф. др Мирко Росић**, члан, редовни професор Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Физиологија,
- 4. Проф. др Милоје Томашевић**, члан, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина
- 5. Проф. др Горан Кораћевић**, члан, ванредни професор Медицинског Факултета у Нишу, за ужу научну област Интерна медицина

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно научног већу факултета Медицинских наука у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **др мед. Драган Ловић**, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др мед. Драган Ловић је рођен у Нишу. Завршио медицински факултет у Нишу 1997. год. са просечном оценом 9,45. На истом факултету је завршио и специјалистичке студије из Интерне медицине 2005.год. Уписао је докторске студије на Медицинском Факултету у Крагујевцу и положио све предвиђене испите као и усмени докторски испит. Говори и пише енглески, познаје рад на рачунарима.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: "Анализа фактора ризика за настанак хипертрофије леве коморе код пацијената са артеријском хипертензијом". Наслов докторске тезе је савремен и актуелан и одсликава главне циљеве истраживања.

Предмет: Испитати утицај деловања независних етиолошких фактора ка што су хипертензија, хипер триглицеридемија и различити типова гојазности на развој ХЛК посебно или у комбинацији.

Хипотеза: Основна хипотеза је да се испита у ком степену постоји удруженост хипертензије, хипер-триглицеридемије и андрoидног типа гојазности на врсту ХЛК, као и на појаву специфичног облика промене геометрије леве коморе.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио је 11 радова штампаних у целини у домаћим и иностраним часописима (два као аутор и 9 као коаутор) и преко 50 радова штампаних у изводу, међу којима се од значаја за пријаву теме докторске дисертације истиче рад у **часопису са рецензијом**, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Д. Д. **Ловић**, Б.Ловић, М.Ловић. Етиопатогенеза артеријске хипертензије, Интернист 2009; 1(1): 13-21.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Гојазност и хипертензија представљају два водећа фактора ризика за настанак кардиоваскуларних болести. Процењује се да је 25% одрасле популације у свету 2005. године имало прекомерну телесну тежину, а 10% је било гојазно. Пројекције говоре да ће у наредне две деценије тај проценат расти. И у мушкараца и у жена артеријска хипертензија је најчешћи пратећи коморбитет гојазности. Повезаност различитих степена гојазности и повишеног крвног притиска добро је позната и потврђена у многим епидемиолошким студијама. Дугорочно гледано, гојазност и повишени крвни притисак представљају важне факторе за настанак оштећења на срцу, бубрезима, оштећењу крвних судова и увећавају укупни кардиоваскуларни ризик. Хипертрофија леве коморе (ХЛК) и промена геометрије показују снажну повезаност са кардиоваскуларним морталитетом и морбидитетом. Осим тога, ХЛК је повезана и са општим морталитетом. Многе студије су указале су да је један од најснажнијих фактора ризика и за мождани удар.

Описују се три промене у геометрији које се израчунавају из масе леве коморе и релативне дебљине зида (RVТ) - концентрична хипертрофија, хипертрофија ексцентрична, концентрично ремоделовање. Геометријски модел леве коморе такође је веома важан јер представља предиктор ризика за различите кардиоваскуларне догађајем, па и за мождани удар. Предпоставља се да постоји снажна повезаност између индекса масе тела и структуралних промена у левој комори. Не само гојазне особе, него и особе са повећаном телесном тежином, или променама у вредности триглицерида имају повећани ризик за настанак хипертрофије леве коморе. Гојазност је независан предиктор хипертрофије леве коморе и квантификовала пораст ризика за настанак хипертрофије леве коморе за 51% код жена и 47 % код мушкараца за сваких 2 kg/m² пораста индекса масе тела. Још је значајније да је у гојазних пацијената са артеријском хипертензијом ризик за настанак

хипертрофије леве коморе био 17 пута већи него у групи са нормалним притиском и нормалном тежином тела.

2.5. Значај и циљ истраживања

У пријављеној докторској тези јасно су постављени циљеви студије.

1. Испитати повезаност степена и типа гојазности са хипертрофијом леве коморе (ХЛК) у испитаника са и без хипертензије
2. Испитати ефекте хипертензије на врсту ХЛК код различитих типова гојазности.
3. Сагледати како амплитуде јутарњег скока притиска утичу на настанак ХЛК у присуству појединачних фактора ризика.
4. Испитати утицај хипертриглицеридемије на ХЛК код испитаника са и без хипертензије
5. Испитати утицај заједничког деловања хипертензије, хипер триглицеридемије и различитих типова гојазности на развој ХЛК
6. Испитати да ли неки од испитиваних фактора има предоминантну улогу у настанку одређеног облика ХЛК који би се процењивали на основу описаних метода мерења ехокардиографијом која је детаљно описана у поглављу методе.
7. Испитати који ће од наведених фактора ризика бити добар предиктор промена постојеће хипертрофије.
8. Испитати да ли су наведени фактори ризика бољи предиктор настанка ХЛК у диппер-а или нондипера.
9. Испитати предиктивни утицај фактора ризика за настанак или погоршање дијастолне функције леве коморе

2.6. Веза са досадашњим истраживањима:

Срчана хипертрофија представља један од првих и значајних компликација артеријске хипертензије на циљним органима. Међутим, показало се да артеријска хипертензија није једини фактор ризика за настанак ХЛК већ да и други доприносни фактори као што су гојазност, хипертриглицеридемија, хронични стрес, повећан унос соли, генетика, године старости, физичка неактивност могу доприносити настанку ХЛК. У досадашњим литературним подацима постоје докази о утицају збирних фактора ризика у настанку ХЛК али не и појединачних понаособ који би се детаљније испитивали у овој докторској дисертацији као и појединачни утицај типова гојазности и хипертриглицеридемије у настанку ХЛК. Значај тезе је у томе да се покаже утицај гојазности и хипертриглицеридемије у настанку ХЛК а имајући у виду чињеницу да у општој популацији постоји епидемија гојазних особа са поремећеним липидним статусом као и да се предвиди ризик морталитета и морбидитета у нашим условима, имајући у виду да код нас још нема таквих података, анализа и смерница за клинички рад.

2.7. Методе истраживања

Испитаници

Истраживање ће се обавити у Клиници за Кардиологију Клиничког Центра Ниш у Нишу. За ову студију добијена је сагласност етичког одбора. Истраживање ће се спровести на узорку од

320 испитаника оба пола, старости између 40 и 70 година. Испитаници ће бити подељени у две групе у односу на постојање ХЛК. Свака група испитаника поделиће се на две подгрупе испитаника са факторима ризика (артеријска хипертензија, гојазност и хипертриглицеридемије) и без фактора ризика. У студију ће бити укључени испитаници код којих анамнестичким и клиничким испитивањима је утврђено постојање примарне (есенцијалне) хипертензије. У студију неће бити укључени пацијенти код којих је установљено присуство секундарне хипертензије (реноваскуларне, ендокрине и присуство тумора надбубрежних жлезда), шећерне болест и инсулинске резистенције, срчане инсуфицијенције.

Методологија

Мерење артеријског крвног притиска обавиће се у складу са препорукама Заједничког Комитета за детекцију, евалуацију и лечење високог крвног притиска, мерење крвног притиска. Мерење ће би обављено сфингоманометром у јутарњим часовима, на левој руци после кратког одмора, у седећем положају са руком у висини срца. Просечна вредност притиска (mmHg) ће бити добијена из два узастопна мерења. Пауза између мерења износиће 5 минута. Поред мерења сфингоманометром пацијентима испитаницима ће се одређивати и 24-часовно амбулаторно праћење крвног притиска.

Антропометријски параметри испитаника – телесна тежина, телесна висина, обим струка и кукова биће мерени у јутарњим часовима. Телесна висина се мери помоћу висиномера са постољем. Телесна тежина се мери помоћу медицинске децималне ваге са помичним тегом. При мерењу висине испитаници су боси и гологлави, а при мерењу тежине само у доњем вешу. За процену стања ухрањености користиће се индекс телесне тежине (Body Mass Index, BMI) дефинисан као количник телесне тежине (кг) и квадрата телесне висине (у метрима): $BMI = TT (kg)/TV^2 (m^2)$. За процену телесног састава и одређивање процента масти у телу испитаницима ће се мерити дебљина кожних набора. Мерење дебљине кожних набора врши ће се калипером марке John-Bull, који при сваком мерењу ствара сталан притисак од 10 гр на 1 мм. Сва мерења обавиће се на десној страни тела испитаника, а дебљина кожного набора мериће се на четири стандардне мерне тачке: 1) на средини надлактице, на средини растојања акромиона и олекранона, са воларне стране у положају супинације – изнад м. бицепса, 2) на средини надлактице изнад м. трицепса, 3) изнад доњег угла десне скапуле (субскапуларни кожни набор) и 4) изнад *cristae iliacaе* (субилијачни кожни набор) у пресеку средње аксиларне линије, хоризонталним кожним набором. Уписиваће се средња вредност три узастопна мерења. Процент телесне масти се одређује на основу збира добијених вредности дебљине кожних набора према таблицама Durnina i Vomerslija. Обим струка и кукова мере се пластичном центиметарском траком. Испитаници су у стојећем положају, са стопалима раширеним око 25-30 цм. Обим струка се мери на средини растојања између доње ивице ребарног лука и кристе илијаке (*crista iliaca*), са траком у хоризонталном положају. Обим кукова мери се у висини трохантера са траком у хоризонталном положају. Сва мерења се понављају два пута, а бележи се средња вредност. Коришћењем ова два обима израчунаће се однос струк-кук (Waist-Hip Ratio, WHR). Ризичне вредности обима струка су вредности веће од 98 цм за мушкарце и 80 цм за жене, а ризичне вредности односа кук струк које упућују на гојазност су веће од 0,95 за мушкарце, односно веће од 0,80 за жене.

Лабораторијске анализе испитиваних пацијената обухватиће одређивање вредности триглицерида. Серумске концентрације параметра биће одређиване стандардним биохемиским методама.

За електрокардиографску процену хипертрофије леве коморе биће коришћен стандардни електрокардиограм са 12 одвода. Од наведених индекса користиће се Sokolov-Lion indeks: $SV_1 + SV_5$ или $V_6 \geq 35 \text{ mV}$ и Sokolov-Lion indeks: R и $aVL > 11 \text{ mV}$.

За ехокардиографску процену хипертрофије леве коморе користиће се дводимензионална мерења у М-моду, са сондом из левог парастерналног положаја док је пацијент у левом декубитусу. Одређиваће се следећи параметри: дијастолна димензија леве коморе (LVEDD (cm)), дебљина интравентрикуларног септума у дијастоли (IVS (cm)), дебљина задњег зида леве коморе у дијастоли (LVPW (cm)) и димензија леве преткоморе (LA (cm)). За израчунавање масе леве коморе (LVM (g)) користиће се формула по Пен конвенцији. Индекс масе леве коморе (ILVM (g/m^2)) и индекс величине леве преткоморе (LAi (cm/m^2)) прерачунаће се у одноду на површину тела (Body Surface Area, BSA). Површина тела (m^2) израчунавање се из телесне висине (Ht, u cm) и телесне тежине (Wt, u kg). За дефинисање хипертрофије примениће се вредности масе леве коморе $>350 \text{ g}$, дијастолне димензије унутрашњости леве коморе $>5,6 \text{ cm}$ и димензије леве преткоморе $>4 \text{ cm}$.

Статистичка анализа података

Добијени параметри биће обрађени методама дескриптивне статистике (мере централне тенденције и мере варијабилитета –средња вредност, стандардна девијација и релативни бројеви). Разлике међу групама испитаника биће процењене параметријским тестовима – Студентовим t-тестом и једнофакторском анализом варијансе и непараметријским тестовима – χ^2 тестом хомогености. Јачина повезаности параметара леве коморе и антропометријских параметара биће утврђена Пирсоновом линеарном корелацијом. Ради издвајања појединих фактора за појаву хипертрофије леве коморе биће направљени модели бинеарне логистичке регресије. Статистички значајне варијабле из појединачних модела биће икључене у моделе мултиваријантне логистичке регресије, на основу чега ће се проценити које варијабле значајно предвиђају појаву хипертрофије леве коморе у испитиваној популацији. Статистичка значајност би се процењивала на два нивоа: 0,05 (статистички значајна разлика) и 0,01 (високо статистички значајна разлика).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације:

На основу постављених циљева очекује се боље разумевање дејства етиолошких фактора на степен и врсту развоја ХЛК код дефинисаних група испитаника. Очекујемо да се потврди у којој мери артеријска хипертензија и гојазност делују као независни параметри а како ови етиолошки фактори делују удружено на ток и настанак хипертрофије леве коморе. Посебно би било значајно показати у ком степену повећане вредности липида у крви, првенствено повишене вредности триглицерида самостално или уз присуство других фактора ризика, убрзавају развој промена на срцу. Посебан допринос се очекује у откривању који се специфични облици промене геометрије леве коморе чешће јављају код особа са појединим факторима ризика (хипертензија, гојазност хипертриглицеридемија). Рад би требало да покаже да ли су наведени фактори ризика бољи предиктор настанка ХЛК у диппер-а или нондипера. Истовремено се могу сагледати амплитуде јутарњег скока притиска и колико оне утичу на настанак ХЛК у присуству појединачних фактора ризика. Свакако ће се сагледати предиктивни утицај ова три фактора за

настанак или погоршање постојеће дијастолне функције леве коморе јер су оскудни подаци о утицају појединачних фактора на настанак дијастолне дисфункције ХЛК.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Гојазност и хипертензија представљају два водећа фактора ризика за настанак кардиоваскуларних болести. Предпоставља се да постоји снажна повезаност између индекса масе тела, артеријекс хипертензије и промене биохемијских вредности у липидима и структуралних промена у левој комори. Основни садржај ове дисертације је да се спита у којом мери поједини фактори утичу на степен ХЛК као и на врсту структурних промена током ХЛК.

2.10. Предлог ментора:

За ментора се предлаже **Проф др. Владимир Јуришић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област, патолошка физиологија који је са кандидатом урадио пробно истраживање на ову тему. (Стојанов В, Пауновић К, Јаковљевић Б, Ловић Д, Јуришић В. Blood pressure categories and mortality during a thirty-six-year follow-up. CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINE, (2013), vol. 8 br. 2, str. 229-236).
M23

2.11. Научна област дисертације

Медицина, Ужа научна област: кардиологија

2.12. Научна област чланова комисије

Научна област чланова комисије одговара теми докторске дисертације.

1. Проф. др Владимир Јуришић, председник, редовни професор Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област патолошка физиологија

2. Проф. др Владимир Милорадовић, члан, ванредни професор Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област интерна медицина

3. Проф. др Мирко Росић, члан, редовни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област физиологија,

4. Проф. др Милоје Томашевић, члан, ванредни редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област интерна медицина

5. Проф. Др Горан Кораћевић, члан, ванредни професор, Медицинског Факултета у Нишу, за ужу научну област интерна медицина

Закључак и предлог комисије

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Драгана Ловића под називом: **"Анализа фактора ризика за настанак хипертрофије леве коморе код пацијената са артеријском хипертензијом "** и одобри њену израду.

1. Проф.др Владимир Јуришић, председник, редовни професор Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област патолошка физиологија

2. Проф.др Владимир Милорадовић, члан, ванредни професор Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина

3. Проф.др Мирко Росић, члан, редовни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Физиологија,

4. Проф. др Милоје Томашевић, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна Медицина

5. Проф. Др Горан Кораћевић, члан, ванредни професор, Медицинског Факултета у Нишу, за ужу научну област Интерна медицина
