



Примљено:	10. 1. 2018.	
Орг. јед.	Број	Прилог
12/4. 1	1/18	

ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени урађене докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци на сједници одржаној 28.05.2015 године је доњело одлуку број 02/04-3.1395-60-5. о именовању комисије за оцјену и одбрану урађене докторске дисертације Mr.сци др Шефкије Балића под називом „Утицај хемоглобина ХbA1c и фактора ризика на развој оклузивне болести артерија доњих екстремитета код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2“.

Именована је Комисија у саставу:

1. Проф. др Душко Вулић,
Звање: ванредни професор,
Ужа научна област: Интерна медицина,
Институција: Медицински факултет Бања Лука, Универзитета у Бања Луци предсједник-коментор;
2. Проф.др Мирза Диљић,
Звање: редовни професор,
Ужа научна област: Интерна медицина,
Институција: Медицински факултет Универзитета у Сарајеву, члан-ментор;
3. Проф. др Александар Лазаревић,
Звање: редовни професор,
Ужа научна област Интерна медицина,
Институција: Медицински факултет Бања Лука, Универзитета у Бања Луци члан

Након детаљног прегледа урађене докторске дисертације кандидата Mr.сци.др Шефкије Балића, именована комисија Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Бањој Луци Сенату Универзитета у Бањој Луци подноси слједећи извјештај:

- 1) Навести датум и орган који је именовао комисију;
- 2) Навести састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, научно-наставног звања, назива у же научне области за коју је изабран у звање и назива универзитета/факултета/института на којем је члан комисије запослен.

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Шефкија(Неђад) Балић
 2. Рођен 15.12.1972 године Сарајево,општина Центар,Федерација БиХ, Босна и Херцеговина
 3. Медицински факултет Универзитета у Сарајеву, студијски програм медицина, доктор медицине
 Послиједипломски студиј на Медицинском факултету Универзитета у Сарајеву,
 4. Медицински факултет Универзитета у Сарајеву, Магистарска теза под називом: „Утицај великих ризико фактора на развој стенотично-оклузивне болести доњих екстремитета код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2“, научна област Интерна медицина одбрањен 12.10.2012 године
 5. Магистар медицинских наука из области Интерне медицине
- 1) Име, име једног родитеља, презиме;
 2) Датум рођења, општина, држава;
 3) Назив универзитета и факултета и назив студијског програма академских студија II циклуса, односно послиједипломских магистарских студија и стечено стручно/научно звање;
 4) Факултет, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране магистарског рада;
 5) Научна област из које је стечено научно звање магистра наука/академско звање мастера;
 6) Година уписа на докторске студије и назив студијског програма.

III УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов докторске дисертације Mr.сци.др Шефкије Балића је:
 „Утицај хемоглобина ХbA1ц и фактора ризика на развој оклузивне болести артерија доњих екстремитета код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2“. Тема докторске дисертације је прихваћена од стране Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци Одлуком број:18/3.498 одржаној 05.03.2016, Сенат Универзитета у Бања Луци Одлуком број: 02/04-3.1589-117/16 одржаној 23.06.2016 дао је сагласност на Извјештај о оцјени услова и подобности теме за израду докторске дисертације на Медицинског факултета Универзитета у Бања Луци кандидата Mr.сци др Шефкије Балића под називом“ Утицај хемоглобина ХbA1ц и фактора ризика на развој оклузивне болести артерија доњих екстремитета код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2“

У складу са методологијом писања научноистраживачких радова докторска теза садржи сљедећа поглавља:

1. Увод, (стр 1-42)
2. Хипотезе, (стр 44)
3. Циљеви истраживања, (стр 45)
4. Материјал и методе (стр 45)
5. Резултати, (стр 50)
6. Дискусија, (стр 73)
7. Закључци, (стр 92)
8. Скраченице (стр 93)
9. Сажетак (стр 94)
10. Суммару (стр 95)
11. Литература (стр 96)

Докторска дисертација кандидата mr.сци.др Шефкије Балића написана је латиничним писмом (Фонт New Тимес Роман, величине 12, прореда 1,5) и штампана на А4 формату. Дисертација је написана на 111 страница. На почетку дисертација налазе се 3 стране које нису нумерисане а односе се на наслов дисертације и садржај докторске дисертације. Дисертација садржи 15 (слика –

табела), 15 графика и 1 слику уз цитирање 146 литературних извора.

У првој цјелини истакнут је разлог због којег је ово истраживање проведено. Уводни дио докторске дисертације написан је на 43 странице детаљно приказује проблематику оклузивне артеријске болести код пацијената са дијабетесом тип 2, развој атеросклерозе која има кључну улогу у настанку оклузивне болести доњих екстремитета и утицај ризико фактора на развој оклузивне болести (макроваскуларне дијабетичне ангиопатије) као и утицај дијабетеса на развој атеросклеротске оклузивне болести кроз ниво хемоглобина ХбА1ц

Описан је детаљно развој атеросклерозе чија је етиологија непозната и утицај више фактора који доприносе прогресији атеросклеротског плака. Посебан акценат је стављен на независне ризико факторе где смо детаљно описали њихов утицај на развој кардиоваскуларних болести,цитирали бројне студије процјену појединачног и укупног ризика за развој кардиоваскуларних болести а самим тим и оклузивне болести артерија доњих екстремитета код пацијента са дијабетесом тип 2.

У другој цјелини представљене су хипотезе истраживања које истићу да повећан ниво хемоглобина ХбА1ц и повећан ниво скора ризико фактора имају директан утицај на развој оклузивне болести доњих екстремитета код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2(ДМ2Т) као и да могу бити поуздан предиктор у развоју оклузивне болести доњих екстремитета код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2(ДМ2Т). Такође смо доказали да повећан ниво хемоглобина ХбА1ц и повећан ниво скора ризико фактора могу бити поуздан предиктор у развоју исхемичне фазе оклузивне болести доњих екстремитета.

Циљеви истраживања дати су у **трећој цјелини**. Циљеви истраживања су прецизно постављени како би се утврдио ниво хемоглобина ХбА1ц код пацијента са стенотично-оклузивном болешћу и оклузивном болешћу магистралних артерија доњих екстремитета, утвдрила корелација хемоглобина ХбА1ц и скора ризико фактора са клиничким степеном и врстом стенотично-оклузивне болести магистралних артерија доњих екстремитета. Евалуирали смо предикторску вриједност нивоа хемоглобина ХбА1ц са клиничким степеном и врстом стенотично-оклузивне болести магистралних артерија доњих екстремитета, утвдрили утицај нивоа хемоглобина ХбА1ц и скора ризико фактора са клиничким степеном и врстом оклузивне болести магистралних артерија доњих екстремитета и евалуирали смо предикторску вриједност нивоа хемоглобина ХбА1ц и скора ризико фактора у развоју исхемичне фазе оклузивне болести магистралних артерија доњих екстремитета.

У четвртој цјелини представљена је основна методологија истраживања.У оквиру овог дијела детаљно је описан прикупљени узорак као и критерији за избор испитаника, кориштени материјал,методологија рада током клиничког истраживања.

Резултати истраживања и тестирање хипотезе чине садржај у **петој цјелини**.

У оквиру овог дијела дисертације,систематично су приказани резултати по фазама истраживања. Детаљно су приказани резултати дистрибуција ризико фактора утицаја нивоа ХбА1ц и скора ризико фактора, мјерена је Цолор Допплером највећа систолна брзина протока (ПСВ) на артеријама доњих екстремитета и упоређана у обе групе, упоређене су дистрибуција и сегменталности стенотично-оклузивних промјена у обе групе.

У **шестој цјелини** докторске дисертације представљена је дискусија добијених

резултата истраживања и њихових компарација са већ постојећим сличним истраживањима у овој научној области. Представљени су и образложени научни ипрагматични доприноси овог рада.

У **седмој целини** ове дисератације кандидат је на јасан и систематичан начин представио синтезу сазнања и научних чињеница изнесених у оквиру дисертације, добивених на основу резултата истраживања и тестирања хипотеза. Управо на бази научне спознаје изнесена је препорука утицаја хемоглобина ХbА1ц и ризико фактора на развој оклузивне болести код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2.

У **осмој целини** написани су пуни називи скраченица кориштених у овој докторској дисератацији.

У **деветој целини** написан је сажетак комплетне докторске дисертације са кључним речима у докторату.

У **десетој целини** на енглеском језику написан је сажетак комплетне докторске дисертације са кључним речима у докторату.

У **једанаестој целини** дисертације представљен је списак кориштене литературе у оквиру спроведеног истраживања, а у оквиру израде ове дисертације.

- 1) Наслов докторске дисертације;
- 2) Вријеме и орган који је прихватио тему докторске дисертације
- 3) Садржај докторске дисертације са страничењем;
- 4) Истакни основне податке о докторској дисертацији: обим, број табела, слика, шема, графика, број цитиране литературе и навести поглавља.

IV УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

IV.1 Разлог због којих је истраживање предузето, проблем, предмет, циљеве и хипотезе истраживања

Дијабетес мелитус је рас прострањено оболење које доводи до касних компликација те самим тим и до кардиоваскуларних компликација односно макроваскуларне дијабетичне ангиопатије. Утицајем и других ризико фактора долази до развоја стенотично-оклузивне болести доњих екстремитета које у каснијим фазама доводе до терминалне исхемије и гангрене те самим тим долази до смањења квалитета живота код пацијената и повећаног морбидитета и морталитета.

Кандидат је кроз рад успјешно дао одговор на постављени проблем истраживања, познато је да је процјена односно предикција развоја стенотично-оклузивне болести, као и даљег исхода болести је актуелан проблем у клиничкој пракси. Потпуно је јасно да ће пацијенти са већим вриједностима хемоглобина ХbА1ц, као и већим скромом ризико фактора бити изложени већем морбидитету и морталитету од стенотично-оклузивне болести доњих екстремитета а још је наглашенији овај проблем код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2(ДМ2Т).

Кандидат је у дисертацији аргументовано и објективно анализирао предмет истраживања утицај хемоглобина ХbА1ц и ризико фактора на развој оклузивне болести. Научни циљ истраживања је стицања сазнања о наведеном истраживанju на бази релевантне грађе, што је кандидат урадио детаљним описима до сада. Уважавајући горе наведене чињенице циљеви истраживања овог рада дефинисани су на сљедећи начин:

Примарни циљ истраживања:

1. Утврдити ниво хемоглобина ХбА1ц код пацијента са стенотично-оклузивном болешћу магистралних артерија доњих екстремитета
2. Утврдити корелацију хемоглобина ХбА1ц и скора ризико фактора са клиничким степеном и врстом стенотично-оклузивне болести магистралних артерија доњих екстремитета
3. Евалуирати предикторску вриједност нивоа хемоглобина ХбА1ц са клиничким степеном и врстом стенотично-оклузивне болести магистралних артерија доњих екстремитета
4. Утврдити ниво хемоглобина ХбА1ц код пацијента са оклузивном болешћу магистралних артерија доњих екстремитета
5. Утврдити утицај нивоа хемоглобина ХбА1ц и скора ризико фактора са клиничким степеном и врстом оклузивне болести магистралних артерија доњих екстремитета
6. Евалуирати предикторску вриједност нивоа хемоглобина ХбА1ц и скора ризико фактора у развоју исхемичне фазе оклузивне болести магистралних артерија доњих екстремитета.

Секундарни циљ истраживања:

1. корелирати утицај ризико фактора за настанак мултисегменталне стенотично-оклузивне болести доњих екстремитета
2. Упоредити да ли постоји сигнификантна разлика између вриједности клиничких, лабораторијских параметара у обје групе

На основу проблема, предмета и циљева истраживања, као и резултата предходних сличних истраживања постављене су хипотезе истраживања:

1. Повећан ниво хемоглобина ХбА1ц и повећан ниво скора ризико фактора имају директан утицај на развој оклузивне болести доњих екстремитета код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2(ДМ2Т)
2. Утицај повећаних вриједности ниво хемоглобина ХбА1ц и повећан скор ризико фактора може бити поуздан предиктор у развоју оклузивне болести доњих екстремитета код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2(ДМ2Т).
3. Повећан ниво вриједности хемоглобина ХбА1ц и повећан скор ризико фактора могу бити поуздан предиктор у развоју исхемичне фазе оклузивне болести доњих екстремитета.

IV.2 Преглед предходних истраживања

Преглед релевантне литературе даје ширу слику докторске дисертације.

Уводни дио докторске дисертације детаљно приказује проблематику оклузивне артеријске болести код пацијената са дијабетесом тип 2, развој атеросклерозе која има кључну улогу у настанку оклузивне болести доњих екстремитета и утицај ризико фактора на развој оклузивне болести (макроваскуларне дијабетичне ангиопатије) као и утицај дијабетеса на развој атеросклеротске оклузивне болести атеросклеротског плака.(1,2) То укључује генетске и стечене факторе. Описали смо

патофизиологију настанка атеросклерозе(3) те смо описали теорију „повреде ендотела“ и утицај хиперлипопротеинемије на настанак атеросклеротског плака.(4,5)

Посебан акценат је стављен на независне ризико факторима где смо детаљно описали њихов утицај на развој кардиоваскуларних болести,цитирали бројне студије процјену појединачног и укупног ризика за развој кардиоваскуларних болести а самим тим и оклузивне болести артерија доњих екстремитета код пацијента са дијабетесом тип 2.

Вриједностима систолног притиска предаје се већи значај него дијастолном те је Фрамингамска студија(Framingham Heart Study), доказала да код особа старијих од 50 година систолни притисак изпад 140 mmHg важнији фактор ризика за развој стенотично-оклузивне болести него дијастолни.(6) Према Прокам студији(PROCAM study-Prospective Cardiovascular Münster Study), као најозбиљнији фактор ризика издваја се ЛДЛ-холестерол преко 5 ммол/Л.(7) Студија Хоорн је потврдила да је глукоза 2 сата након ОГЗЗ важан предиктор кардиоваскуларног дешавања. (8)

У процјени укупног ризика за развој кардиоваскуларних болести систематизирани су фактори који доводе до кардиоваскуларних болести. Описано је детаљно неколико је познатих таблица које се примјењују за анализу и израчун кардиоваскуларног ризика као што су Фрамингамска студија (Framingham Heart Study), СЦОРЕ систем (SCORE-sistem Sistematic Coronary Risk Evaluation), Прокам студија (PROCAM study-Prospective Cardiovascular Münster Study). У процјени појединачног ризика дато је објашњење да је важно узети у обзир факторе који интеракцијом акцелерирају сваки појединачни ризико фактор. Пошто је кардиоваскуларна болест у основи мултифакторијална , јасно је да групе ризико фактора имају мултипликативни ефекат. (9)

Макроваскуларна дијабетична ангиопатија је хронична компликација дијабетеса на магистралним артеријским крвним судовима која резултира оштећењем крвних судова са крајњом посљедицом у смислу редукције протока на нивоу магистралних артерија.(10) Централни патолошки механизам у развоју макроваскуларне дијабетичне ангиопатије је процес атеросклерозе, која у овом типу дијабетичне ангиопатије има јасну и доказану подлогу у тзв.“акцелерираној атеросклерози“ и на основу бројних студија доказано је да процес има системски карактер.(1,11) Вјероватни механизам настанака атеросклерозе у дијабетесу смо детаљно описали. Сматра се да хроничне компликације на крвним судовима имају сваки трећи дијабетичар старији од 50 година. (12) Стенотично-оклузивна болест артерија доњих екстремитета је једна од најчешћих компликација атеросклерозе.(13) Атеросклеротске промјене на артеријама доводе редукције хемодинамског протока, стенозе или оклузије те артеријска стенотично-оклузивна болест пролази кроз различите клиничке степене а један од најтежих степене када долази до значајне редукције хемодинамског протока са исхемијом ткива или гангреном.(14) Према клиничкој слици макроваскуларна дијабетична ангиопатија се класифицира по Фонтанине степенима болести те смо описали сваки степен болести који има своје клиничке манифестације. (15) Имамо 4 степена макроваскуларне дијабетичне ангиопатије. (16) Основни клинички типови макроваскуларне дијабетичне ангиопатије доњих екстремитета су: а) аортно-илијакални тип б) комбинована аортно-илијакална и феморо-поплитеална болест ц) феморо-поплитеална болест са

стенотично-оклузивним болестима тибијалних артерија те су описани. (16,17)

Најпознатија Фрамингхам Хеарт Студија у којој је праћено 20-то годишње преживљављавање, показала је да је ризик од болести атеросклерозе у дијабетесу 2 - 3 пута већи, при чему има значајне разлике у кардиоваскуларној смртности између жена и мушкараца оболелих од дијабетеса. (18) Након прилагођавања ризико фактора 26-то годишње праћење је показало да мушкарци са дијабетесом имају 70% повећан ризик од развоја кардиоваскуларних оболења, док је ризик код жена за 200% виши. У дијабетичара је артеријска хипертензија приближно 2 пута чешћа него у недијабетичара.(19)

УКПДС-59 студији је био циљ да се утврди улога хипергликемије у настанку периферне васкуларне болести (ПВБ) код дијабетеса типа 2, узимајући у обзир и друге потенцијалне факторе ризика. Дошло се до закључка да свако повећање од 1% ХбА1ц је повезана са повећањем ризика за развој периферне васкуларне болести за 28% и пораст од 10 mmHg систолног крвног притиска повећава ризик за развој периферне васкуларне болести за 25%. (20)

Ерасо Л.Х ет ал.су закључили да је периферна артеријска болест је уобичајена кардиоваскуларна компликација код пацијената са дијабетесом мелитусом тип 2. Ризик од развоја периферне артеријске болест је много већи код пацијената са дијабетесом, а болест је тежа и напредује брже него у недијабетичних пацијената.(21)

Литература цитирана у IV.2

1. Douglas G, Channon KM. The pathogenesis of atherosclerosis. Medicine. 2010;38(8):397-402.
2. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. J Am Coll Cardiol 2005;46(1):158-65.
3. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. Circulation 2004;109(2):184-9.
4. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, Manson JE, Martin LW, Robinson JG, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk Scores for Global Cardiovascular Risk Prediction in the Multiethnic Womens Health Initiative. Circulation 2012;125(14):1748-56.
5. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol 2005;46(6):937-54.
6. Cardiovascular Diseases Prevention on Clinical Practise, Fourth Joint European

Societies Task Force on Cardiovascular Disease in Clinical Practise. Chairperson: Graham I. In: Compendium of Abridged ESC Guidelines 2010 (eds): Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, et al. London: Springer Healthcare. 2010;3-13.

7. Versteylen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *Journal of Nuclear Cardiology* 2011;18(5):904.
8. Schram MT, Kostense PJ, Van Dijk RA, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, et al. Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *J Hypertens* 2002;20:1743-51.
9. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation *Circulation* published online November 3, 2011
10. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *International journal of behavioral medicine*. 2012 Dec 1;19(4):403-88.
11. Ryden L, Standy E, Bartnik M, van den Berghe G, Betteridge J, de Jan BM, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases if the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases if the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
12. Alastair JJ, Wood D. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication *New Eng J Med* 2001;344:1608-1621
13. Henke P. Management of Patients with Acute Limb Ischemia. In: Rajagopalan S, Mukherjee D, and Mohler E, (Eds): *Manual of Vascular Diseases*. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia. 2008:89-98.
14. Myers K, Clough A. The Duplex scan. In: Myers K and Clough A (eds). *Making*

Sense of Vascular Ultrasound. London: Arnold Publish. Holder Headline group. 2004;161-174

15. Myers K, Clough A. The Duplex scan. In: Myers K and Clough A (eds). Making Sense of Vascular Ultrasound. London: Arnold Publish. Holder Headline group. 2004;161-174.
16. Allan PL, Galagher K. Scanning technique. In: Allan PL, Dubbins PA, Pozniak MA, and McDicken WN (eds). Clinical Doppler Ultrasound. London: Churchill-Livingston. 2006;77-94.
17. Roditi G. Aortoiliac lesions: imaging modality options (TASC types A,B,C and D) In: Greenhalgh RM (Ed.) Towards Vascular and Endovascular Consensus. BIBA publishing & Medical Ltd. London. 2005:282-315.
18. Karim R, Hodis HN, Detrano R, Liu CR, Liu CH, Mack WJ. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. The American journal of cardiology 2008;102(7):825-30.
19. Hense W, Schulte H, Lowe I H, Assman G, Keil U. Framingham risk function over estimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany: results from the MONICA Ausburg and the PROCAM cohorts. Eur Heart J 2003;24:937-45.
20. Gore MO, McGuire DK. The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. Diabetes and Vascular Disease Research 2009;6(1):53-5.
21. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER, et al. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. Eur J Prev Cardiol 2014;21:704

IV. 3 Допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања

Предмет истраживања ове студије као што је већ наведено је утицај хемоглобина ХбА1ц и ризико фактора на развој оклузивне болести код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2. На основу добијених резултата се види да значајно ниже вриједности хемоглобина ХбА1ц сигнификантно смањују васкуларне компликације код дијабетичара, као и да редукција ризико фактора значајно редуцира степен и врсту оклузивних промјена. Из ове студије се види да се резултати добивени у овој студији могу користити у стратегији превенције и редукције васкуларних компликација код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2.

IV. 4 Научни и прагматични допринос дисертације

Научни допринос у овом истраживању утицај хемоглобина ХбА1ц и ризико фактора са степеном и врстом оклузивне болести је једино до сада урађено на било којем узорку пацијената у Босни и Херцеговини. Комбинацијом одређивања нивоа хемоглобина ХбА1ц и скора ризико фактора смо добили сигнификантне предикторе развоја атеросклеротске болести и исхемије код пацијената са оклузивном болешћу, посебно код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2. Прагматични допринос

дисертације медицинској науци и клиничкој пракси је у побољшању стартификације ризика, адекватне процјене, прилагођавања терапије, односно одређевање адекватне терапије у циљу редукције васкуларних компликација и посебно превенцији развоја исхемичних компликација које директно утичу на укупан моратлитет.

- 1) Укратко истаћи разлог због којих су истраживања предузета и представити проблем, предмет, циљеве и хипотезе;
- 2) На основу прегледа литературе сажето приказати резултате претходних истраживања у вези проблема који је истраживан (водити рачуна да обухвата најновија и најзначајнија сазнања из те области код нас и у свијету);
- 3) Навести допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања;
- 4) Навести очекиване научне и прагматичне доприносе дисертације.

V МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

V. 1 Материјал и критеријуми за избор материјала

Метод и материјал рада су усклађени са постављеним циљевима истраживања и приказане на 3 странице. Кориштени материјал и методе истраживања, који су примењени у овој дисертацији омогућили су увид у посматрану проблематику и пружиле одговор на научни проблем односно предмет истраживања. Истраживање је било спроведено на 217 пацијената са атеросклеротском стенотично-оклузивном болести магистралних артерија доњих екстремитета лијечених на Клиници за васкуларне болести и Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма КЦУ у Сарајеву.

Критеријуми за избор испитаника су пациенти са дијабетес мелитусом тип 2, животне доби од 40-65 година оба пола, пациенти са атеросклеротском стенотично-оклузивном болести доњих екстремитета, клинички стадиј Фонтаине 2 до 4. У истраживање нису укључене особе са асимптоматском болести, клинички стадиј Фонтаине 1, код којих је дијагностикована срчана инсуфицијенција, који су имали интервенцију на крвним судовима (ПТА) и/или оперативни захват, који су на кортикостероидној терапији, са онколошким оболењем, и који се нису придржавали предвиђеног процеса истраживања.

V.2 Кратак увид и метод истраживања

Испитаници укључени у ово истраживање су подjeљени у двије групе: испитивана група 113 пацијената са артеријском атеросклеротском стенотично-оклузивном болести и дијабетесом мелитусом тип 2 (ДМ2Т), односно са макроваскуларном дијабетичном ангиопатијом, и контролна група 104 пацијента, не-дијабетичари, са артеријском атеросклеротском стенотично-оклузивном болести. На пријему код сваког пацијента узети су анамнестички податци, доб и пол са посебним освртом на дужину трајања дијабетес мелитуса, претходни квалитет регулације гликемије, присуство мултиплых ризико факторе за кардиоваскуларна оболења: пушење, арт. хипертензија, дијабетес мелитус, дислипидемија, гојазност, фибриноген, ЦРП. Клинички статус; урађен је клинички преглед, лабораторијски налази, дијагностичке процедуре. Такођер ће бити евидентирани подаци о терапији коју пациент користи. Измјерили смо индекс тјелесне тежине (БМИ) и одредити скор мултиплых ризико

фактора. Од лабораторијских претрага урађен је стандардни клинички лабораторијски комплет, који се ради код пацијената са дијабетес мелитусом и стенотично-оклузивном болести магистралних артерија доњих екстремитета: СЕ. комплетна крвна слика, ЦРП, фибриноген, уреа, креатинин, глукоза, ХбА1ц, минерали, трансаминазе, липидограм (холестерол, ЛДЛ, ХДЛ), урин. Мјерење крвног притиска, ЕКГ, тјелесна тежина, и дијагностичке процедуре. Дијагностичке процедуре: Цолор Допплер магистралних артерија доњих екстремитета, артериографија доњих екстремитета (ДСА по Селдингеру), ЦТ ангиографија. Компарација клиничких налаза код двије груп: клинички степен и врста стенотично-оклузивне болести доњих екстремитета. Компарација Цолор Допплер налаза код двије групе: хемодинамски параметри – ПСВ, ЕДВ, МДВ, С/Д. Компарација артериографског налаза код двије групе испитаника: степен и врста атеросклеротских промјена, сегменталне: унисегменталне, мултисегменталне и дифузне промјене, локализација промјена (аортно-илијакална, феморо-поплитеална, крурална). Сви пацијенти су потписали информативни пристанак којим се упознају са конкретном процедуром. Студија је проведена по правилима Хелсиншке декларације о правима пацијента. Дизајн и фазе истраживања, прегледи и неопходне анализе рада су адекватна, тачна, савремена и одабране у складу са важећим стандардима и нормама за овакав тип студије. Током израде докторске дизертације у истраживање је укључен већи број пацијента него што је то било првобитно планирано, укупно више 37 пацијената, тако да је у групу дијабетес мелитус тип 2, укључено 113 пацијената, у групу не-дијабетичара, 104 пацијента. Сматрамо да са већим узорком долазимо до квалитетније статистичке анализе, што се и показало током завршне анализе резултата. Сви испитани параметри дају довољно елемената за поуздано истраживање.

Статистичка обрада података је у цјелости комплетна и адекватна. Сви резултати су јасно представљени нумерички, табеларно, графички и описани текстуално. За статистичку анализу добијених података користили смо програмски пакет СПСС фор Windowс (верзија 19.0, СПСС Инц, Џхиџаго, Иллиноис, САД) и Мицрософт Ехцелл (верзија 11. Мицрософт Корпоратион, Редмонд, WA, САД). Номиналне и ординалне варијабле у истраживању анализирали смо ц2 тестом. За континуиране варијабле у истраживању, прво смо анализирали симетричност њихове расподјеле помоћу Колмогоров-Смирнов теста. Пошто је расподјела континуираних варијабли статистички значајно ($p<0,05$) одступала од симетричне (Гаусове) расподјеле, за приказ средње вриједности и мјеру распуштења користили смо медијану и интерквартилни распон (ранг), а за њихово поређење непараметријске тестове (Манн-Вхитнеу У тест, Крускал-Уаллис тест). Бинарном логистичком регресијом испитали смо утицај појединих варијабли на предикцију: оклузија артерија (1-Да; 0-Не) и терминалних исхемија (1-Да; 0-Не), односно испитали смо шансу за развој оклузије и терминалне исхемије. Поузданост модела тестирана је "Хосмер&Лемесхов тестом", а употребљивост "Цох&Снелл Р2" и "Нагелкерке Р2" тестовима. За границу статистичке значајности узели смо вриједност $p=0,05$. Одлуке о прихватању или одбацувању хипотеза у одговарајућим тестовима доносили смо према п вриједности статистичког теста ($p\geq \alpha$ хипотеза се прихвата, $p<\alpha$ хипотеза

се одбације).Анализирајући обрађени материјал, описане методе и материјал истраживања комисија констатује да су примјењене ниметоде адекватне а испитивани параметриовољно обрађени и објективно тумачени.

- 1) Објаснити материјал који је обрађиван, критеријуме који су узети у обзир за избор материјала;
- 2) Дати кратак увид у примијењени метод истраживања при чему је важно оцијенити слједеће:
 1. Да ли су примијењене методе истраживања адекватне,овољно тачне и савремене, имајући у виду достигнућа на том пољу у свјетским нивоима;
 2. Да ли је дошло до промјене у односу на план истраживања који је дат приликом пријаве докторске тезе, ако јесте зашто;
 3. Да ли испитивани параметри дајуовољно елемената или је требало испитивати још неке, за поуздано истраживање;
 4. Да ли је статистичка обрада података адекватна.

VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

VI.1 Резултати истраживања

Приказане су демографске карактеристике испитиваног узорка, потом дистрибуција ризико фактора и у групи пацијената са дијабетесом типа 2 и контролној групи не-дијабетичара. Приказане вриједности показују да су обје групе високо ризичне, али да нисмо нашли статистички значајне разлике између група, осим што је не-дијабетичара сигнификантно више заступљена група пушача.

Вриједности холестерола, ХДЛ, ЛДЛ, између групе са дијабетесом тип 2 и не-дијабетичара нису показале значајну статистичку разлику. Просјечне вриједности ХбА1ц у групи са дијабетесом тип 2 биле су статистички високо сигнификантне, што је са једне стране посљедица лоше регулације дијабетеса, а са друге стране и очекивана сигнификантност, обзиром да су контролну групу чинили пацијенти не-дијабетичари. У обје групе мјерена је Цолор Допплером највећа систолна брзина протока (ПСВ) на артеријама доњих екстремитета, као најзначајнији хемодинамски параметар код пацијената са стенотично-оклузивном болести. У обје групе имали смо статистички значајно ниже бриједности брзина протока у односу на референтне, нормалне вриједности. Вриједности брзина протока између испитиване и контролне групе, је била статистички значајна разлика на а.феморалис суперфицијалис код не-дијабетичара док на дисталним артеријама, посебно а.тибијалис антериор, нашли смо високо сигнификантне ниже вриједности брзине протока код дијабетичара типа 2 у односу на не-дијабетичаре. Просјечне вриједности ХбА1ц су статистички значајно више код пацијената са оклузивним промјенама у односу на пацијенте са стенотичним промјенама..У нашем раду доказали смо да вриједности ХбА1ц, више од 7,95%, могу бити поуздан предиктор, исоко сигнификантно, за развој оклузивне болести на артеријама доњих екстремитета код пацијената са дијабетесом тип 2. Вриједности скора ризико фактора, СЦОРЕ $\geq 7\%$, могу бити предиктор развоја оклузивне болести магистралних артерија, гранично сигнификантно, за развој оклузија на артеријама доњих екстремитета код пацијената са дијабетесом тип 2. Вриједности ХбА1ц, бише од 7,95%, могу бити поуздан предиктор за развој исхемије на артеријама доњих екстремитета код дијабетичара типа 2, високо сигнификантно. Вриједности скора ризико фактора, СЦОРЕ $\geq 7\%$, могу бити предиктор развоја исхемије на артеријама доњих екстремитета, гранично сигнификантно, код пацијената са дијабетесом тип 2. Независне варијабле, старосна

доб, пол, пушење, холестерол и систолни крвни притисак су већ урачунате у СЦОРЕ таблицама, те је вриједностима СЦОРЕ-а од =7%, већ доказан њихов кумулативни учинак на развој стенотично-оклузивне болести, као и развој терминалне исхемије.

На основу добивених резултата кандидат је дошао до сљедећих закључака:

- Испитаници ДМ2Т групе са доминантним оклузивним промјенама имали су сигнificantno веће вриједности ХБА1ц у односу на вриједности ХБА1ц групе са доминантним стенотичним промјенама.
- Вриједности ХБА1ц Ф III и Ф IV стадију болести (класификација по Фонтаниу) биле су 8,4%, односно 8,2% сигнificantno више од нормалних вриједности. Скор ризико фактора за испитивану групу, ДМ2Т, износио је 7% (СЦОРЕ високог кардиоваскуларног ризика), а у контролној групи, не-дијабетичара, износио је 8%, те обе групе спадају у високо ризичне. У обе групе мултисегменталне промјене су биле најзаступљеније а у групи ДМ2Т, најзаступљеније су биле промјене на круралним артеријама.
- ХБА1ц може бити предиктор за развој оклузија на артеријама доњих екстремитета код испитаника са ДМ2Т.
- Испитаници са ДМ2Т групе са оклузивним промјенама имали су високе вриједности ХБА1ц, > 8,25%.
- Повишен ниво ХБА1ц и скора ризико фактора могу бити предиктори за развој терминалне исхемије на артеријама доњих екстремитета код пацијената ДМ2Т групе. Према нашим резултатима гранична вриједност (цут-оф) ХБА1ц за развој терминалне исхемије на доњим екстремитетима износи >8,3%, а гранична вриједност (цут-оф) скора ризико фактора за развој терминалне исхемије на доњим екстремитетима, износи СЦОРЕ >7%.
- У хемодинамском клиничком параметру, највећа систолна брзина (ПСВ - peak systolic velocity)на артеријама доњих екстремитета, била је сигнificantno нижа у односу на нормалне вриједности ПСВ-а, у обе групе. Вриједности ПСВ-а а.профунде феморис и а.тибиалис ант. биле су сигнificantno ниže код ДМ2Т групе.
- Вриједности ХДЛ-холестерола се статистички значајно разликују између испитиваних група, ниже су у ДМ2Т групи, док су вриједности Ц-реактивног протеина (ЦРП-а) и креатинина сигnificantno више у испитиваној ДМ2Т групи.

VI. 2 Критичност и коректност тумачења резултата

Резултати истраживања су приказани на прегледан начин. Они су јасно, правилно и логично тумаћени. Кандидат је показао објективан и критичан став у процјени ових резултата. У поређењу са резултатима значајних студија и истраживања других аутора кандидат је испољио довољно критичности и објашњења о евентуалним различитостима. Дискусија резултата показује да је кандидат способан да прикупи, обради, презентује резултате на врло прегледан начин као и да на јасан и

свеобухватан начин разматра приказане резултате и упореди их са литературним податцима.

VI.3 Теоретски и практични допринос дисертације и нови истраживачки задаци

Основни теоријски допринос дисертације је следећи:

Ова докторска дисертација проширује постојећа знања о је утицај хемоглобина ХбА1ц и ризико фактора на развој оклузивне болести код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2. Научни допринос овог истраживања као и допринос у клиничкој пракси, огледа се неопходности адекватне стратификације ризика и процјене, прилагођавања терапије, односно превенције настанка и развоја исхемичних компликација које директно утичу на укупан морталитет. Специфични предиктори хемоглобин ХбА1ц и скор ризико фактора могу бити онај потребни аларм који ће у клиничкој пракси значити правовремен и адекватан приступ овим пациентима , разионалну хоспитализацију, свеобухватну дијагностику, интезиван медикаментозни третман, као и правовремено постављање индикације за извођење интервентног или реконструктивног захвата.

Основни практични допринос дисертације је следећи:

Ова докторска дисератција својим предметом и проблематиком истраживања подиже свијест љекара у препознавању фактора ризика за настанак оболења и представља темељ за провођење организованог превентивног приступа у чemu је и практични значај овог истраживања. Практични допринос дисертације је у побољшању стратификације ризика односно одређивање адекватне терапије у циљу редукције васкуларних компликација и посебно превенцији развоја исхемичних компликација које директно утичу на укупан моратлитет.

Основни правци даљих истраживања:

Резултати ове дисератције, дају одговор на постављени проблем истраживања, али и указују на наредне правце истраживања у смисли одређивања прецизног и оптималног протокола у редукцији ризико фактора те у редукцији васкуларних компликација и у превенцији компликација код дијабетичара. Даља истраживања могу укључити још неке параметре код испитаника који би се пратили у новим истраживања као што су: начин исхране, хормонални статус, узимање различитих суплемената, ниво образовања. С обзиром на актуалност теме заиста је могућ избор и разрада наведених тема за нека нова истраживања.

- 1) Укратко навести резултате до којих је кандидат дошао;
- 2) Оцијенити да ли су добијени резултати јасно приказани, правилно, логично и јасно тумачени, упоређујући са резултатима других аутора и да ли је кандидат при томе испољавао довољно критичности;
- 3) Посебно је важно истаћи до којих нових сазнања се дошло у истраживању, који је њихов теоријски и практични допринос, као и који нови истраживачки задаци се на основу њих могу утврдити или назирати.

VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска дисертација "Утицај хемоглобина ХbA1ц и фактора ризика на развој оклузивне болести артерија доњих екстремитета код пацијената са дијабетесом мелитусом тип 2" је израђена у складу са образложењем које је кандидат приложио приликом пријаве теме.

Докторска дисертација је урађена по правилима и принципима израде научно-истраживачког рада и резултат је извornog стручног и научног рада кандидата. Истраживање је методолошки добро постављено из чега су проистекли валидни резултати на основу којих су донешени јасни закључци. Поред тога, кандидат је прецизно и логички анализирао предложену тему истраживања и довео податке у везу са постављеном хипотезом. Такође је кандидат тему ове дисертације кроз јасно и концизно писање учинио интересантном за истраживаче и практичаре.

Мишљена смо да резултати представљају оригиналан допринос науци и струци. Чалонови комисије за оцјену урађене докторске дисертације једногласно даје позитивну оцјену докторске тезе под називом "Утицај хемоглобина ХbA1ц и фактора ризика на развој оклузивне болести артерија доњих екстремитета код пацијената са дијабетесом мелитусом тип 2" кандидата Mr. sc. dr. Шефкије Балића, те предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвати Извјештај о оцјени и омогући кандидату јавну одбрану докторске тезе

- 1) Навести најзначајније чињенице што тези даје научну вриједност, ако исте постоје дати позитивну вриједност самој тези;
- 2) На основу укупне оцјене дисертације комисија предлаже:
 - да се докторска дисертација прихвati, а кандидату одобри одбрана,
 - да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни или измијени) или
 - да се докторска дисертација одбија.

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Датум: _____

1. Проф.др. Душко Вулић - предсједник комисије

2. Проф.др. Мирза Диљић-ментор-члан комисије

3. Проф.др. Александар Лазаревић члан комисије

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извјештај образложение, односно разлог због којих не жели да потпише извјештај.