



Примљено: 5.4.2021		
Орг. јед.	Број	Прилог
	18/4.8/21	

ИЗВЈЕШТАЈ
о оцјени урађене докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 149. Закона о високом образовању Републике Српске („ Службени гласник Републике Српске“ број: 73/10, 104/11, 84/12, 108/13, 44/15 и 90/16), члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци и члана 18. Статута Медицинског факултета Наставно- научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци на редовној сједници одржаној 11.3.2021. године донијело је одлуку под бројем 18/3.150/2021 о именовању Комисије за оцјену урађене докторске тезе мр сц Габријеле Малешевић, доктора медицине, под називом: „ Значај маркера хроничне инфламације ниског степена у детекцији субклиничке атеросклерозе код обољелих од дијабетес мелитуса типа 2“ у саставу:

1. Др Душко Вулић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник;
2. Др Катарина Лалић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан;
3. Др Сњежана Поповић-Пејичић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан;
4. Др Властимир Влатковић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, резервни члан

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

- 1) Габријела (Миленко) Малешевић
- 2) 19.09.1976, Бихаћ, Босна и Херцеговина
- 3) Универзитет у Бањој Луци, Медицински факултет, Постдипломски студиј, стечено звање магистра медицинских наука
- 4) Медицински факултет Бања Лука, магистарска теза под именом „Удруженост микроалбуминурије и задебљања интима и медије каротидних артерија као маркер исхемијске болести срца код обољелих од дијабетес мелитуса типа 2“
- 5) Научна област :Интерна медицина

III УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов докторске дисертације мр сц. Габријеле Малешевић је: „ Значај маркера хроничне инфламације ниског степена у детекцији субклиничке атеросклерозе код обољелих од дијабетес мелитуса типа 2“

Тема докторске дисертације је прихваћена од стране Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бања Луци Одлуком број 18/3.325/2017 од 14.03.2017. године, а Сенат Универзитета у Бањој Луци Одлуком број: 02/04-3.1144-58/17 од 27.04.2017. године дао је сагласност на Извјештај о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације на Медицинском факултету у Бањој Луци, кандидаткиње мр сц. Габријеле Малешевић под називом „Значај маркера хроничне инфламације ниског степена у детекцији субклиничке атеросклерозе код обољелих од дијабетес мелитуса типа 2“

Садржај докторске дисертације је изложен у сљедећим поглављима:

1. Увод докторске дисертације је написан на 23 стране
2. Хипотеза и циљеви су написани на 1 страни
3. Поглавље Испитаници и методе су написани на 7 страна
4. Резултати рада су приказани на 34 стране
5. Дискусија је написана на 15 страна
6. Закључци су написани на 2 стране
7. Списак кориштене литературе је написан на 17 страна

Докторска дисертација кандидата мр сци. Габријеле Малешевић је написана латиничним писмом фонтом *Times New Roman* на 100 страна, формата А4. На почетку дисертације налази се 10 страна које нису нумерисане, а односе се на наслов дисертације, кључне информације о дисертацији (на српском и енглеском језику), захвалницу, садржај, сажетак (на српском и енглеском језику). Садржи 30 слика и 15 табела. У дисертацији су цитирана 233 литературна извора. На крају дисертације се налазе нумерисана листа скраћеница, прилог, биографски подаци, потписане изјаве о ауторству, изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да се докторска дисертација учини јавно доступном и изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације. Дисертација садржи 7 поглавља.

У првом поглављу (Увод, стр.1-24) описане су карактеристике исхемијске болести срца у дијабетесу, атеросклероза и однос према инсулинској резистенцији, хипергликемији, липидима, артеријској хипертензији, гојазности и пушењу. Потом је описано поријекло високосензитивног Ц реактивног протеина (hs-CRP), структура, биолошка функција као и улога у настанку атеросклерозе као независног фактора кардиоваскуларног ризика. У овом поглављу описан је и улога интерлеукина 6 (IL-6) и интима-медије каротидних артерија (ИМТ).

У другом поглављу (Хипотеза и циљеви рада, стр. 24). Представљена је хипотеза истраживања која упућује на значај одређивања IL-6, hs-CRP-а и ИМТ каротидних артерија као маркера субклиничке атеросклерозе, који указују на постојање исхемијске болести срца код асимптоматских особа са дијабетес мелитусом тип 2 (ДМ тип 2), без претходне историје кардиоваскуларних болести (КВБ). Прецизно су постављени циљеви истраживања да би се испитало да ли код обољелих од ДМ тип 2 са асимптоматском исхемијском болести срца (АИБС) и без АИБС постоје разлике у нивоу IL-6 и hs-CRP-а као и дебљини ИМТ каротидних артерија, утврдило да ли постоји корелација између наведених параметара и традиционалних кардиоваскуларних фактора ризика те одредио предиктивни значај удруженог налаза повећаног нивоа IL-6, hs-CRP-а и повећане дебљине ИМТ-а у детекцији ИБС код асимптоматских пацијената са ДМ тип 2.

ризика (8,9). Да ли је CRP само маркер или је и фактор ризика за атеросклерозну болест показале нова истраживања чиме ће ова дилема у блиској будућности бити разрјешена. Да би имао клиничку искористљивост биомаркер треба да даје информацију која се добијају и класичним факторима ризика, треба да је погодан за анализу, стабилан независно од исхране и доба дана, као и од дана до дана. Идеално, биомаркер би требало да даје не само независну информацију о кардиоваскуларном ризику, већ и да може да се мјери једноставним и јефтним тестовима, који су стандардизовани (10). Имајући ово у виду, hs-CRP има највише предности, јер се лако мјери стандардизованим есејима, има незнатне дневне варијације, не зависи од уноса хране, и има дуг полуживот и јефтин је (11). Бројне проспективне епидемиолошке студије су показале да код здравих испитаника серумски hs-CRP предвиђа смртност од инфаркта миокарда, периферну васкуларну болест, конгестивну срчану инсуфицијенцију, мождани удар и аритмије, укључујући и изненадне срчане смрти (12). Постоји значајна повезаност између дебљине ИМТ каротидних артерија и нивоа IL-6 код пацијената са КВБ или обољења које представљају ризик за КВБ, као и у популацији здравих испитаника, укључујући младе особе. Да ли се IL-6 може номинovati као маркер за детекцију атеросклерозе захтјева додатна испитивања. Повећање дебљине ИМТ каротидних артерија код појединаца без историје кардиоваскуларних обољења повезана су са повећаним ризиком од кардиоваскуларних догађаја у тим популацијама. У студији Atherosclerosis Risk in Communities закључено је да су испитаници са повећаним вриједностима дебљине ИМТ каротидних артерија имали повећан ризик (прилагођен за доб и пол) од инфаркта миокарда или можданог удара у поређењу с онима у који су имали ниже вриједности. Задебљање ИМТ каротидних артерија био је јак предиктор кардиоваскуларних догађаја, као и традиционални фактори ризика. Чак и након усклађивања традиционалних фактора ризика, повећана дебљина ИМТ каротидних артерија била је повезана са кардиоваскуларним догађајима (13,14). Истина је да упала ниског степена може бити и узрок и посљедица ендотелне дисфункције, а неке студије користе маркере упале, као што су hs-CRP, IL-6 који показују да је упала ниског степена повезана са појавом и прогресијом атеросклерозе, чије почетне промјене можемо детектовати мјерењем ИМТ каротидних артерија, као и повећаним ризиком за атеросклеротска обољења (15,16). Бројне студије су доказале да упала ниског степена представља ризик за настанак КВБ. Међу маркерима хроничне упале ниског степена, доказано је да проинфламаторни цитокини, IL-6 и CRP представљају предикторе ризика од кардиоваскуларних догађаја код болесника са КВБ (17). У шестогодишњем праћењу студије здравих мушкараца, хронична инфламација ниског степена у којој је преобладајуће праћен ниво IL-6 и hs-CRP-а била је повезана са повећаним ризиком од будућих кардиоваскуларних догађаја, чак и након прилагодбе традиционалних фактора ризика настанака КВБ: укупни холестерол, HDL-холестерол, БМИ, крвни притисак, дијабетес мелитус, конзумирања алкохола и учесталост физичке активности (18,19,20).

Литература цитирана у IV 2.

1. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:1547-1558.
2. Schalkwijk C.G and Stehouwer C.D.A. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science*. 2005;109:143-159.
3. Irace C, De Luca S, Shehaj E et al. Exenatide improves endothelial function assessed by flow

- mediated dilation technique in subjects with type 2 diabetes: results from an observational research. *Diab Vasc Dis Res.*2013;10: 72-77.
4. M. Madjid, J.T. Willerson .Inflammatory markers in coronary heart disease *Br Med Bull.*2011; 100: 23–3
 5. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis . *Atherosclerosis* 2003; 169:203-214.
 6. Ben-Yehuda O. High-sensitivity C-reactive protein in every chart? The use of biomarkers in individual patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2139–41
 7. Biasucci LM, Koenig W, Mair J, et al. How to use C-reactive protein in acute coronary care. *Eur Heart J* 2013; 34:3687.
 8. Singh P, Hoffmann M, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:e302- e307.
 9. Ledue T.B, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clinical Chemistry*, 2003; 49: 1258-71.
 10. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54(1):24-38.
 11. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003;107:398-404.126.
 12. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006;187:415–22.
 13. López-Cuenca Á, Manzano-Fernández S, Lip GY, et al. Interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013; 66(3): 185-192
 14. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31-40.
 15. Y. Irie, N. Katakami, H. Kaneto, et al. Maximum carotid intima-media thickness improves the prediction ability of coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012;2: 438–444.
 16. Peters SA, Bots ML. Carotid intima-media thickness studies: Study design and data analysis. *J Stroke* 2013;15:38-48.
 17. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W and Blann AD. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005;105: 526-32.
 18. Hartman J, Frishman WH: Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev*. 2014; 22 (3): 147-51.
 19. Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Thorand B, Loewel H, Chambless L, Meisinger C, Schneider A, Martin S, Kolb H and Herder C. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2745-51.
 20. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Sakaguchi M, Mochizuki H and Kitagawa K. Association between interleukin-6 levels and first-ever cerebrovascular events in patients with vascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33: 400-4010

IV 3. Допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања

С обзиром да преваленца нијеме исхемије миокарда код дијабетичке популације варира у распону од 12% до готово 57% у различитим истраживањима, ова висока варијабилност указује на тешкоће у процјени исплативости скрининга и на потребу да се дефинише степен кардиоваскуларног ризика у пацијената са дијабетесом типа 2 са асимптоматском исхемијском болести срца, који би могли да имају корист од скрининга. Због тога је скрининг за детекцију субклиничке атеросклерозе код обољелих од дијабетеса са асимптоматском исхемијском болести срца предмет контраверзних мишљења и не постоје још увијек јасне смјернице.

Нема радова који су испитивали ову проблематику код популације обољелих од дијабетеса типа 2 са асимптоматском исхемијском болести срца, на подручју Републике Српске и Босне и Херцеговине, што је био додатни мотив за планирање овог истраживања. Стога ће ово истраживање допринијети научном разрјешењу овог проблема и практичним рјешењима у погледу дијагностичке примјене IL-6, hs-CRP-а и ИМТ каротидних артерија у стратификацији кардиоваскуларног ризика код обољелих од дијабетеса типа 2.

IV 4. Очекивани научни и прагматични доприноси истраживања

До сада није публикован рад који је свеобухватно истраживао значај удруженог налаза IL-6, hs-CRP и ИМТ каротидних артерија заједно са традиционалним кардиоваскуларним факторима ризика у скринингу на присуство исхемијске болести срца код асимптоматских пацијената обољелих од ДМ типа 2. С овим је дат значајан *научни допринос дисертације* у истраживању и примјени наведених параметра за предвиђање присуства ИБС код асимптоматских пацијената са дијабетесом тип 2. *Прагматични допринос дисертације* подразумјева подизање свијести љекара о важности правовремене дијагнозе нијеме исхемије миокарда код обољелих од дијабетеса, што омогућава правовремену примјену одговарајућих терапијских модалитета било да се ради о конзервативном или инвазивном лијечењу.

V МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

V 1. Материјал и критеријуми

Материјал и методе рада које су кориштене у овој дисертацији усклађени су са постављеним циљевима и описани су на шест страница.

Истраживање је спроведено као студија пресека у Универзитетском клиничком центру Републике Српске и трајало је 34 мјесеца, од јула 2016. до априла 2019. године. Редослијед укључивања у студију био је континуиран од почетка трајања студије до испуњења броја испитаника, хоспитално и амбулантно. Истраживање је обухватило 100 испитаника обољелих од ДМ тип 2, без симптома и знакова исхемијске болести срца и 50 здравих добровољаца, старосне доби од 40 до 70 година. Из истраживања су искључени испитаници са ДМ тип 2 који су имали симптоме и знакове исхемијске болести срца, који су пребољели мождани удар или су боловали од неке хроничне или малигне болести. Са свим испитаницима који су задовољили наведене критеријуме обављен је разговор приликом којег су детаљно упознати с планом истраживања. Испитаници који су пристали на учествовање потписивањем писменог пристанка укључени су одмах у истраживање и одмах сврстани у једну од три стратификацијске групе. Код свих испитаника су урађени сљедећи клиничко-лабораторијски прегледи: анамнеза са посебним освртом на доб, пол, пушачки статус те постојање симптома ИБС; клинички статус са посебним освртом на одређивање антропометријских параметара (тјелесна висина, тјелесна тежина, БМИ) и мјерење крвног

притиска. Лабораторијске претраге: параметри гликорегулације (HbA1c, дневни профил гликемије), липидни статус (укупни холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол, триглицериди), албумини у 24. часовном урину, ниво фактора инфламације: hs-CRP и IL-6. Потом се пацијентима који су испуњавали услове за укључење у истраживање урадило ергометријско тестирање по стандардном Бруцеовом протоколу. На основу добијених резултата испитаници су подијељени у 2 групе: испитаници са негативним и са позитивним ергометријским тестом (сурогат исхемијске болести срца). Свим испитаницима се измјерила дебљина ИМТ заједничке каротидне артерије у лонгитудиналном скенирању на задњем зиду, унутар 10 мм проксимално на булбусу каротидне артерије на подручју које је слободно од атеросклеротских плакова. Прегелед је проведен у ултразвучном кабинету Одјељења за ендокринологију, Клинике за унутрашње болести, УКЦ РС, на ултразвучном апарату Logic 7. У складу са дебљином ИМТ испитаници су подијељени у одговарајуће групе.

V 2. Кратак увид у метод истраживања

Код асимптоматских испитаника са ДМ тип 2 је урађено ергометријско тестирање, те су на основу резултата ергометрије подијељени у двије групе. Прву групу испитаника сачињавало је 50 особа обољелих од ДМ тип 2 без присуства исхемијске болести срца, доказано одсуством симптома и негативним ергометријским тестом. Другу групу чинило је 50 особа обољелих од ДМ тип 2 са присутном нијемом исхемијом срца без симптома и знакова ИБС, а са позитивним тестом оптерећења (сурогат присуства ИБС). Трећа група је била контролна група и чинила је 50 здравих добровољаца, коју су одабрани по доби и полу, а на начин да одговарају испитиваној групи. Дијагноза ДМ тип 2 постављена је на темељу дијагностичких критеријума Свјетске здравствене организације.

Ергометријско тестирање је извођено на покретној траци након потписаног информисаног пристанка, према Бруцеовом протоколу који се убраја у максималне, вишестепенске прогресивне тестове на покретној траци. Тест је оцијењен као позитиван код испитаника са хоризонталном или нисходном СТ-депресијом једнаком или >1 мм у трајању од 60-80мс од тачке и код пацијената код којих се јавила СТ-елевација у току теста оптерећења са истим карактеристикама као и депресија СТ сегмента (>1 мм, траје дуже од 60-80мс) у било ком одводу осим aVR и V1. Тест је дефинисан као: позитиван и негативан. Пацијенти код којих је тест описан као инконклузиван нису узимани у разматрање

ИМТ каротидних артерија мјерили смо ултразвучним системом високе резолуције на апарату Logic 7, са електроничком линеарном сондом фреквенце 8 МХз. Мјерење ИМТ екстракранијалног дијела каротидне артерије одређивало се према „ Mannheim ИМТ“ консензусу у лонгитудиналном скенирању на задњем зиду заједничке каротидне артерије, унутар 10 мм проксимално булбусу каротидне артерије на подручју које је слободно од атеросклеротских плакова уз услов да је двострука линија ИМТ-а јасно видљива. Снимање каротидних артерија учинили смо обострано у три различита уздужна приказа (предњи коси, латерални и задњи коси приказ) и у попречном приказу. Највећа измјерена средња вриједност од свих пројекција с обје стране врата узета је као мјера ИМТ каротидних артерија.

Од крвних анализа код испитаника су урађене следеће анализе: HbA1c, концентрација албумина у 24-сатном урину, укупни холестерол, LDL и HDL-холестерол, hs-CRP и IL-6. Испитаници са вриједностима hs-CRP преко 10mg/l су искључени из студије, с обзиром на то да таква вриједност hs-CRP указује на постојање акутне инфламаторне болести.

Све методе истраживања кориштене у испитивању су *адекватне, тачне и савремене* имајући у виду достигнућа у овој области истраживања.

Није било промјена у односу на план истраживања који је дат приликом пријаве докторске тезе.

Сви испитивани параметри дају довољно елемената који чине ово истраживање квалитетним и није требало додатних испитивања за поузданост истраживања.

Статистичка обрада података била је адекватна. Сви резултати су представљени табеларним приказом и/или графички. Квалитативни подаци су приказани кроз број појава и процентуалну заступљеност. Квалитативна обиљежја су приказана и помоћу унакрсних табела. За упоређивање разлика у учесталости наведених квалитативних обиљежја према различитим групама испитаника коришћен је *Personov* X^2 тест контингенције. За приказ квантитативних података коришћени су показатељи дескриптивне статистике (аритметичка средина \pm стандардна девијација). За упоређивање средњих вриједности квантитативних обиљежја према различитим групама испитаника коришћени су *Student* т тест за два независна узорка или АНОВА тест за више независних узорака (ако посматрана обиљежја имају нормалну расподелу), те непараметарски *Mann-Whitney* тест за два независна узорка или непараметарски *Kruskal-Wallis* тест за више независних узорака (ако посматрана обиљежја немају нормалну расподелу). Код коришћења *Student* т теста за независне узорке, значајност разлике у варијансама посматраних обиљежја тестирана је *f* тестом. Нормалност расподеле код посматраних обиљежја је тестирана *Kolmogrov-Smirnov* тестом нормалности. За упоређивање средњих вриједности различитих квантитативних обиљежја код истих испитаника коришћени су *Student* т тест за упарене узорке (ако посматрана обиљежја имају нормалну расподелу), те непараметарски *Wildoxon* тест за два упарена узорка или непараметарски *Friedman* тест за више упарених узорака (ако посматрана обиљежја немају нормалну расподелу). За утврђивање степена повезаности (корелације) посматраних обиљежја коришћена је *Spermanova* непараметарска корелација. Бинарном логистичком регресијом је процјењена појава синдрома према различитим обиљежјима, након чега су утврђени специфичност и сензитивност ових обиљежја и упоредно су представљене ROC кривом. За статистичку анализу, табеларне и графичке приказе коришћени су сљедећи софтвере: ИБМ СПСС Статистицс 21.0; МС Оффисе Ворд 2010 и МС Оффисе Ексел 2010.

VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

VI 1. Резултати истраживања

Резултати дисертације су приказани на 34 страници. Анализирани су кроз дискусију на 17 страна. Резултати истраживања су показали да постоје статистички значајне разлике у трајању ДМ између двије групе испитаника, тј. да је трајање ДМ у групи код које је доказана ИБС било значајно дуже. Такође, резултати су показали да постоји позитивна, статистички значајна корелација између старости и дебљине ИМТ-а, hs-CRP и IL-6 . Доказано је да је старост испитаника удружена са вриједностима IL-6 и hs-CRP значајан предиктор за модел предвиђања исхода ергометрије. С друге стране, пол није имао статистички значајан предикторски утицај на појаву исхода ергометрије као појединачна варијабла, док су старије особе имале веће шансе да имају позитивну ергометрију. У условима кад су остале

предиктивне варијабле константне, за сваку додатну годину старости пацијента вјероватноћа појаве позитивне ергометрије расте за 1.23 пута. У условима кад су остале предикторске варијабле константне са повећањем вриједности hs-CRP-а за једну јединицу, вјероватноћа појаве позитивне ергометрије већа је за 2.066 пута. У овом истраживању сви испитаници су имали прекомјерну тјелесну тежину и били су предгојазни. Није уочена статистички значајна разлика у медијанама БМИ између испитаника са позитивном и негативном ергометријом, што се може објаснити чињеницом да сви испитаници били предгојазни.

Резултати истраживања су показали да постоји позитивна и статистички значајна корелација између вриједности холестерола и IL-6, hs-CRP и дебљине ИМТ-а.

Највећи и статистички значајан проценат пушача се налазио у групи испитаника код којих је доказана асимптоматска ИБС, у односу на групу без ИБС и контролну групу. Резултати су такође показали да постоји позитивна, статистички значајна корелација између пушења и дебљине ИМТ-а, вриједности hs-CRP-а и вриједности IL-6. Просјечна вриједност HbA1c је била статистички значајно већа код оних код којих је доказана ИБС у односу на испитанике без доказане ИБС, односно испитаници са лошијом гликорегулацијом (евалуирано са HbA1c и дневним гликемијским профилима) имали су чешће ИБС. Код испитаника којима е ергометријским тестирањем доказана ИБС медијана ИМТ заједничких каротидних артерија била је статистички значајно већа него код испитаника без доказане ИБС. Најбољи предиктор појаве позитивне ергометрије као сурогата присутне ИБС је повећана вриједност ИМТ-а, затим слиједе IL-6 и на крају hs-CRP. Ово указује да са порастом њихове вриједности расте и могућност појаве ИБС. Вриједност ИМТ-а у групи испитаника која има позитивну ергометрију статистички је значајно већа у односу на вриједност истог параметра код испитаника са негативном ергометријом. Пратећи однос вриједности IL-6 и hs-CRP-а резултате су показали да су вриједности IL-6 и hs-CRP-а у групи пацијената са ИМТ који имају субклиничку атеросклерозу (веће од 0,9 мм) статистички значајно веће у односу на испитанике са ИМТ у референтном опсегу. Са повећањем вриједности IL-6 и hs-CRP-а расте и дебљина ИМТ-а. Пацијенти са већим вриједностима hs-CRP-а имају 1.466 пута значајно већу могућност да имају дебљину ИМТ у атеросклеротском опсегу, а пацијенти са IL-6 имају 1.716 већу могућност да имају дебљину ИМТ који дефинишу атеросклерозу, од оних са мањим вриједностима упалних параметара.

Дистрибуција вриједности IL-6 статистички је била значајно већа код обољелих од ДМ тип 2 којима је доказана ИБС у односу на испитанике без ИБС. Са повећањем вриједности IL-6 као предиктора повећава се и вјероватноћа појаве позитивне ергометрије (односно ИБС) Са повећањем вриједности ових независних варијабли IL-6 и hs-CRP (у овом случају предиктора) повећава се вјероватноћа појаве позитивне ергометрије. Пацијенти са већом вриједношћу IL-6 имају 1.857 пута већу могућност да имају позитивну ергометрију од оних са мањим IL-6 (OR = 1.857). Такође, пацијенти са већим вриједностима hs-CRP-а имају 1.740 пута значајно већу могућност да имају позитивну ергометрију (OR = 1.740). Тачније речено, у условима кад су остале предикторске варијабле константне са повећањем вриједности hs-CRP-а за једну јединицу, вјероватноћа појаве позитивне ергометрије је већа за 1.740 пута, односно са повећањем вриједности IL-6 за јединицу мјере вјероватноћа појаве позитивне ергометрије расте за 1.857 пута.

VI 2. Критичност и коректност тумачења резултата

Резултати истраживања су приказани на прегледан начин. Они су јасно и објективно тумачени, а кандидаткиња је показала објективан и критичан став у процјени резултата, посебно у дјелу који се односи на компарацију са резултатима сличних истраживања. Дискусија резултата показује да је кандидаткиња способна да прикупи, обради и презентује

резултате на врло прегледан начин, као и да на јасан и свеобухватан начин разматра приказане резултате и упореди их са литературним подацима.

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

Основни теоретски допринос дисертације је:

Ова докторска дисертација проширује постојећа знања о значају хроничне инфламације ниског степена и повећане дебљине ИМТ каротидних артерија у детекцији исхемијске болести срца код асимптоматских пацијената са ДМ тип 2. Резултати истраживања су показали да се ИБС чешће јављала код обољелих од дијабетеса код којих су заједно са традиционалним кардиоваскуларним факторима ризика биле присутне и повишене вриједности hs-CRP-а и IL-6 као и повећање дебљине ИМТ каротидних артерија.

Основни практични допринос дисертације је:

Ова докторска дисертација својим предметом и проблематиком истраживања указује на могућу примјену IL-6 и hs-CRP-а за процјену ризика ИБС, код асимптоматских особа обољелих од дијабетеса типа 2, који би уз традиционалне факторе ризика побољшали стратификацију кардиоваскуларног ризика. На тај начин би се могла смањити инциденца настанка кардиоваскуларних компликација и правовремено примјенити одговарајући терапијски модалитетте, било да се ради о конзервативном или инвазивном лијечењу.

Основни правци даљих истраживања су:

Резултати ове дисертације дају одговоре на постављени проблем истраживања, али и указују на наредне правце истраживања. Свакако ће и даље један од правца истраживања бити побољшање стратификације кардиоваскуларног ризика код обољелих од дијабетеса типа 2.

VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска дисертација мр сц. Габријеле Малешевић „Значај маркера хроничне инфламације ниског степена у детекцији субклиничке атеросклерозе код обољелих од дијабетес мелитуса типа 2“ израђена је у складу са образложењем које је кандидат приложио приликом пријаве ове теме. Докторска дисертација урађена је према правилима и принципима научно-истраживачког рада и резултат је оригиналног научног рада кандидата. Резултати истраживања јасно намећу закључак да маркери инфламације имају улогу параметра у предвиђању исхемијске болести срца код асимптоматских пацијената са дијабетесом типа 2.

Поред тога, кандидаткиња је прецизно и логички анализирила предложену тему истраживања и довела податке у везу са постављеном хипотезом. Такође, кандидаткиња је тему ове дисертације, кроз јасно и концизно писање, учинила интересантном и корисном за истраживаче и практичаре. Дисертација представља оригинални допринос дијабетологији и кардиологији, јер проширује постојећа знања о стратификацији кардиоваскуларног ризика код обољелих од дијабетеса типа 2.

Чланови комисије на основу укупне оцјене докторске дисертације једногласно дају позитивну оцјену о завршеној докторској дисертацији под називом „Значај маркера хроничне инфламације ниског степена у детекцији субклиничке атеросклерозе код обољелих од дијабетес мелитуса типа 2“ мр сц. Габријеле Малешевић и предлажу члановима Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвате овај Изјештај и омогуће кандидату да своју докторску дисертацију јавно брани.

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

- 1 Др Душко Вулић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник
- 2 Др Катарина Лалић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан
- 3 Др Сњежана Поповић-Пејичић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан
- 4 Др Властимир Влатковић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, резервни члан

Бања Лука и Београд :26.03.2021. год.

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 образложење, односно разлог због којих не жели да потпише извјештај.