

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28. 04. 2016. godine, za ocenu završene doktorske disertacije broj 5940/4 pod nazivom „Prevalencija metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze“, kandidatkinje mr. sci. med. dr Danijele Milčić, zaposlene na Klinici za dermatovenerologiju KCS u Beogradu, imenovana je Komisija u sastavu:

1. Prof. dr Miloš Nikolić, dermatovenerolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Miloš Žarković, internista-endokrinolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Zorana Gledović, epidemiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, u penziji

Mentor doktorske disertacije je prof. dr Sonja Vesić, dermatovenerolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, u penziji

Komentor je prof. dr Slavenka Janković, epidemiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, u penziji

Nakon detaljnog pregleda doktorske disertacije, konsultacija sa mentorom, komentorom i kandidatkinjom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, članovi Komisije Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Prevalencija metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze“ sadrži sedam poglavlja: Uvod, Ciljevi, Metod, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. Disertacija je napisana na 136 strana i sadrži 53 tabele. Doktorska disertacija sadrži

sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o Komisiji, priloge i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

UVOD se sastoji iz tri dela. U prvom delu date su definicija, etiopatogeneza, klinička slika i procena težine psorijaze, kao i opšti podaci o komorbiditetima, terapiji psorijaze i njenom uticaju na komorbiditete. U drugom delu opisani su istorijat definisanja metaboličkog sindroma, kriterijumi za definisanje i pojedinačne komponente metaboličkog sindroma, kao i stručna diskusija u vezi sa tim. U trećem delu prikazana su najnovija saznanja o povezanosti metaboličkog sindroma i njegovih komponenti sa psorijazom, kao i rezultati brojnih istraživanja o kompleksnim etiopatogenetskim mehanizmima koji mogu dovesti do hronične sistemske inflamacije zajedničke za oba entiteta.

CILJEVI su jasno definisani. Prvi cilj se odnosi na utvrđivanje prevalencije metaboličkog sindroma i njegovih komponenti kod obolelih od psorijaze, drugi na ispitivanje povezanosti metaboličkog sindroma i njegovih komponenti sa demografskim karakteristikama ispitanika i karakteristikama same bolesti, a treći na određivanje prediktivnih faktora za metabolički sindrom kod obolelih od psorijaze.

METOD. U ovom poglavlju je navedeno da je istraživanje sprovedeno na Klinici za dermatovenerologiju KCS u Beogradu, u periodu od oktobra 2011. do oktobra 2012. godine, i da je prethodno odobreno od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Poglavlje čini 6 delova. U prva dva dela predstavljani su dizajn istraživanja i izbor ispitanika. U trećem delu su predstavljani instrumenti koje je doktorantkinja koristila u istraživanju. Anketni upitnici se nalaze u prilogu teze. U ovom delu predstavljani su i instrumenti za merenje intenziteta stresa (PLSI upitnik) i uticaja psorijaze na kvalitet života (PDI upitnik), koji se takođe nalaze u spisku priloga. U četvrtom delu prikazan je način merenja i izračunavanja težine psorijaze (pomoću standardizovanih metoda: PASI skora i BSA, koji su takođe dati u prilogima), a u petom merenje antropometrijskih, kliničkih i biohemijskih parametara, uz predstavljanje definicije metaboličkog sindroma koja je korišćena u istraživanju. U šestom delu su na adekvatan način predstavljene statističke metode koje su korišćene u izračunavanju prevalencije metaboličkog sindroma i njegovih pojedinačnih komponenti, kao i statističke metode za procenu povezanosti metaboličkog sindroma i njegovih komponenti sa težinom i dužinom trajanja psorijaze, uzrastom, stresom itd. Kontinuirane varijable su prikazane kao srednje vrednosti i standardne devijacije, dok su kategorijske varijable

prikazane kao brojevi i procenti. Urađena je analiza demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata u studijskoj i kontrolnoj grupi. Za ispitivanje povezanosti između različitih varijabli korišćeni su χ^2 test (za kategorijalne varijable) i Studentov t-test i ANOVA (za kontinuirane varijable). Prevalenca je procenjena za komponente metaboličkog sindroma kod svih ispitanika – obolelih od psorijaze i ispitanika kontrolne grupe, posebno za muškarce i žene, kao i za pacijente sa psorijazom podeljene u tri grupe prema težini bolesti (PASI 1–3): sa blagom, srednje teškom i teškom formom psorijaze. Za procenu korelacije između pojedinih komponenti metaboličkog sindroma, uzrasta, PLSI skora i PASI skora korišćena je linearna korelacija izražena Pirsonovim koeficijentom (r).

Univarijantnom logističkom regresionom analizom ispitivana je moguća zavisna povezanost između pojedinih varijabli i metaboličkog sindroma (prisustvo, odnosno odsustvo metaboličkog sindroma). Multivarijantna logistička regresiona analiza (Enter metod) korišćena je za ispitivanje prediktivnih faktora za pripadnost grupi i prediktivnih faktora za metabolički sindrom kod obolelih od psorijaze. Korišćen je nivo statističke značajnosti $p < 0,05$. Za statističku analizu primenjen je statistički paket za socijalne nauke, verzija 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

REZULTATI su prikazani na 49 strana i odražavaju postavljene ciljeve. Predstavljeni su u deset delova. U prvom delu su prikazane osnovne karakteristike uzorka (demografske i socijalno-ekonomske), antropometrijske, kliničke i biohemijske karakteristike ispitanika, kao i njihove zdravstvene navike. U drugom delu prikazani su indeksi insulinske rezistencije, a u trećem komponente metaboličkog sindroma u studijskoj i kontrolnoj grupi. U četvrtom delu dat je prikaz prisustva stresa kod obolelih od psorijaze. U petom, šestom i sedmom delu prikazani su rezultati kod obolelih od psorijaze podeljenih prema težini bolesti na obolele od blage, srednje teške i teške forme psorijaze (grupe PASI 1–3). U osmom delu su rezultati korelacione analize komponentata metaboličkog sindroma sa pojedinim karakteristikama obolelih od psorijaze. U devetom delu je uporedni prikaz rezultata univarijantne i multivarijante analize kod obolelih od psorijaze sa i bez metaboličkog sindroma. U destom delu je prikaz ranije primenjivanih terapijskih modaliteta kod obolelih od psorijaze. Rezultati su prezentovani u vidu 53 tabele koje prati narativni deo u kome su predstavljeni najznačajniji rezultati na jasan i koncizan način. U ovom delu kandidatkinja daje jasne odgovore na postavljene ciljeve.

U poglavlju **DISKUSIJA**, kandidatkinja je na sveobuhvatan i detaljan način povezala svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga, izneti su zaključci i pretpostavke koji su, uglavnom, u skladu sa rezultatima većine drugih autora koji su se bavili ovom problematikom. U ovom poglavlju na osnovu donetih zaključaka i podataka iz literature predložene su aktivnosti za prevenciju, adekvatno i pravovremeno otkrivanje i lečenje metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze i navedene prednosti i nedostaci sprovedene studije sa kritičkim osvrtom na ograničenja studije.

U poglavlju **ZAKLJUČCI**, navedeni su najznačajniji zaključci koji su u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA**, navedene su 236 bibliografske jedinice iz stranih i domaćih publikacija, uključujući i publikacije kandidatkinje. Literatura je adekvatna i savremena. Reference su citirane harvardskim stilom.

B. Opis postignutih rezultata

Istraživanje je pokazalo da postoji statistički značajno veća prevalencija metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu, koju su činili oboleli od kožnih bolesti koje nisu hronične, inflamatorne ili autoimunske prirode (npr. seboroične keratoze, nevusi, virusne bradavice, gljivične infekcije kože i noktiju, folikulitis).

Utvrđeno je, takođe, da su sve komponente metaboličkog sindroma, osim sniženih vrednosti HDL holesterola, učestalije kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu.

Poređenjem učestalosti metaboličkog sindroma i pojedinih njegovih komponenti kod obolelih od psorijaze u odnosu na težinu bolesti (blagu, srednje, tešku i tešku psorijazu – grupe PASI 1–3) nisu utvrđene značajne razlike. Ovaj nalaz bi mogao da ukaže na postojanje sistemske inflamacije, koja je osnovni zajednički činilac koji povezuje psorijazu i komponente metaboličkog sindroma, i kod obolelih od blagih formi psorijaze. U disertaciji je ukazano da je za kliničare ovaj podatak od velikog značaja, jer ukazuje na značaj pravovremenog započinjanja terapije kod obolelih od psorijaze, sa ciljem da se postignu što duže remisije bolesti i samim tim smanji dugoročnija sistemska inflamacija koja pokreće kaskadu brojnih metaboličkih poremećaja. Osim toga, upućuje dermatologe na praćenje obolelih u smislu razvoja komorbiditeta i multidisciplinarni pristup u praćenju i lečenju istih.

Ukazano je i na faktore rizika koji mogu biti od značaja za pojavu metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze, pre svega na fizičku neaktivnost, dok povezanost sa pušenjem, konzumiranjem alkohola i stresom nije utvrđena.

Na osnovu rezultata istraživanja, koji su u značajnoj meri u skladu sa podacima iz literature, date su preporuke za praćenje pacijenata od početka bolesti, u kojima se savetuje da ispitivanje obolelih od psorijaze treba da obuhvati jednom u 2 godine: kontrolu pulsa, krvnog pritiska (sa ciljem da nivo bude $<120/80$ mmHg), određivanje BMI (sa ciljem da bude manji od 25 kg/m^2), obima struka, merenje lipida i glukoze u krvi i evaluaciju štetnih navika.

Od značaja su i preporuke za promenu stila života uključujući zdrave navike u ishrani, dijetu sa manje kalorija, fizičku aktivnost najmanje 30 minuta dnevno ili aktivnost srednjeg intenziteta veći broj dana u nedelji, gubitak telesne težine kroz kalorijsku restrikciju, redukciju serumskih lipida i krvnog pritiska što sve može redukovati nivo inflamatornih citokina i rezultirati smanjenem nepoželjnih metaboličkih događaja, koji dovode do metaboličkog sindroma, a mogu dovesti i do poboljšanja psorijaze.

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature

Istraživanja ove doktorske disertacije i njeni rezultati dovode do zaključka da je metabolički sindrom značajno učestaliji kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika, tačnije oboleli od psorijaze imali su 1,9 puta veću šansu da obole od metaboličkog sindroma od ispitanika kontrolne grupe. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima drugih istraživača koji su posmatrali istu problematiku koristeći iste definicije u proceni prevalencije metaboličkog sindroma.

Posmatrajući prevalenciju pojedinačnih komponenti metaboličkog sindroma, uočava da je kandidatkinja dobila slične rezultate kao i većina drugih istraživača koji su u svom radu posmatrali pojedinačne komponente metaboličkog sindroma, s tim što treba reći da je bilo i istraživanja koja nisu u potpunosti potvrdila ovakve nalaze, ali su uglavnom njihovi rezultati tumačeni različitim kriterijumima za dijagnozu MS, kao i razlikama među etničkim grupama, kako genetskim faktorima, tako i u životnim navikama (Takahashi i sar., 2010; Perreira i sar., 2011; Mebazaa i sar., 2011).

Poznato je da metabolički sindrom predstavlja javnozdravstveni problem, jer je udružen sa razvojem masovnih hroničnih nezaraznih oboljenja koja dovode do prevremenog

onesposobljavanja radno aktivnog stanovništva, kao i do prevremene smrtnosti. Utvrđena visoka prevalencija komponenti metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze, od kojih u našem istraživanju prednjači hipertenzija, koja je prema literaturnim podacima jedan od najčešćih faktora rizika za kardiovaskularne komplikacije kod obolelih od psorijaze i povećan mortalitet ovih pacijenata, ukazuju na neophodnost razvoja multidisciplinarnog pristupa, kako bi se sprovedilo pravovremeno i adekvatno lečenje obolelih od psorijaze isistematsko praćenje, prepoznavanje i lečenje komorbiditeta.

D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo teze:

1. **Milčić D**, Janković S, Vesić S, Milinković M, Marinković J, Ćirković A, Janković J. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based cross-sectional study. *An Brasil Dermatol* 2016; 91: 1-13. M23, IF 0,72.

2. **Milčić D**, Janković S, Vesić S, Milinković M, Janković J. Assessment of quality of life in patients with psoriasis: a study from Serbia. *Int J Dermatol* 2015; 54: 523-8. M23, IF 1,227.

E. ZAKLJUČAK (obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Rezultati ove doktorske disertacije koja je, prema našem saznanju, prvo istraživanje na ovu temu u Srbiji, predstavljaju značajan naučni doprinos i pružaju saznanja o značaju pravovremenog i adekvatnog lečenja psorijaze, ali i sveobuhvatnog skrininga ovih pacijenata u cilju što ranijeg otkrivanja, praćenja i adekvatnog lečenja metaboličkog sindroma i njegovih pojedinačnih komponenti, bez obzira na težinu psorijaze, a sve to u cilju sprečavanja razvoja metaboličkih i kardiovaskularnih faktora rizika. Imajući u vidu veliki broj pacijenata koji na našim prostorima boluju od psorijaze, kao i visok stepen smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti u našoj zemlji, podaci dobijeni u okviru predložene disertacije mogli bi doprineti uspostavljanju novih algoritama za prevenciju, rano otkrivanje, efikasnu i pravovremenu terapiju komorbiditeta kod osoba sa psorijazom, naročito hipertenzije, koja je bila najučestalija komponenta MS kod obolelih od psorijaze, a ujedno je jedan od najčešćih faktora rizika za kardiovaskularne komplikacije.

Skretanje pažnje pacijentima, kao i zdravstvenim radnicima i njihova edukacija u ovoj oblasti, pomogli bi da se ustanove zajednički principi u tretmanu i praćenju ovih pacijenata i da se utvrde adekvatni algoritmi koji bi imali za cilj da preveniraju posledice do kojih ova hronična inflamatorna stanja mogu dovesti. Na taj način značajno bi se smanjio morbiditet ovih pacijenata i poboljšao kvalitet njihovog života, a takođe bi se smanjili i troškovi njihovog lečenja.

Doktorska disertacija pod nazivom „Prevalencija metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze“, kandidatkinje dr Danijele Milčić, po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, adekvatno osmišljenom metodu, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima, ispunjava sve kriterijume kvalitetnog naučnog rada, pa Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom „Prevalencija metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze“, kandidatkinje dr Danijele Milčić i odobri njenu javnu odbranu.

U Beogradu 23. 05. 2016. godine

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Sonja Vesić

Prof. dr Miloš Nikolić

Komentor:

Prof. dr Slavenka Janković

Prof. dr Miloš Žarković

Prof. dr Zorana Gledović