

UNIVERZITET CRNE GORE
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Crna Gora
UNIVERZITET CRNE GORE
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Broj 1824
Podgorica, 16.10.2020. god.

Vijeću Prirodno-Matematičkog Fakulteta

PREDMET: Ocjena o pregledu i ocjeni magistarskog rada kandidatkinje Svetlane Perović, dipl. biologa.

Od strane Vijeća Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta Crne Gore, imenovana je Komisija za pregled i ocjenu magistarskog rada pod naslovom: **“Biohemijske i antropometrijske karakteristike pacijenata sa *Hypertensio arterialis* u Crnoj Gori”** kandidatkinje Svetlane Perović, dipl. biologa.

Na osnovu pregledanog rada i uslova utvrđenih Zakonom o visokom školstvu i Statutom Univerziteta Crne Gore, podnosimo sledeći

IZVJEŠTAJ

Analiza magistarskog rada:

Postavljeni cilj:

Znajući da je hipertenzija jedna od najčešćih pridruženih bolesti kardiovaskularnim oboljenjima i uzimajući u obzir kakve potencijalne posljedice može da ima na cjelokupno zdravlje organizma, a uvidjevši (pregledom literaturnih podataka) da na našem području ne postoji veliki broj studija koji se bavio korelacijama navedenih antropometrijskih i biohemijskih parametara u ovu svrhu, kandidatkinja se detaljnije pozabavila prepoznavanjem komorbiditeta i faktora koji se mogu dovesti u vezu sa ovim stanjem, posebno se osvrćući na određene biohemijske i antropološke karakteristike kako u suspektnoj tako i u kontrolnoj grupi.

Postavljeni ciljevi istraživanja:

- Ispitati razlike u vrijednostima biohemijskih parametara kod grupe ispitanika sa hipertenzijom u odnosu na grupu zdravih pacijanata.
- Ispitati razlike u antropoloških karakteristika kod grupe pacijanata sa hipertenzijom u odnosu na grupu zdravih pacijenata.

- Utvrđiti da li postoje korelacije biohemijskih i antropoloških parametara u grupi pacijenata sa hipertenzijom.
- Utvrđiti da li postoje korelacije biohemijskih i antropoloških karakteristika kod kohorte zdravih pacijenata.
- Ispitati da li postoje razlike u korelacijama biohemijskih i antropoloških parametara između grupe ispitanika sa dijagnozom hipertenzije i grupe zdravih ispitanika.
- Utvrđiti da li postoje neki dodatni potencijalni markeri hipertenzije, tj. ispitati da li postoji povećanje šanse za razvoj hipertenzije u odnosu na određena obilježja.
- Utvrđiti da li postoje razlike od obolijevanja u zavisnosti od pola.
- Pokušati definisati kohorte ispitanika pušača, kozumenata alkohola, eventualno nekih drugih učestalih hroničnih oboljenja... i staviti akcenat na porodičnu istoriju obolijevanja, pa sa tim u vezi nastojati ispitati međusobne korelacije.
- Ukazati na najznacajnije faktore rizika među navedenim parametrima kod ispitivanih grupa.

Primijenjene metode:

Ovo istraživanje realizovano je u saradnji sa Opštom Bolnicom u Nikšiću. Boravak i prikupljanje podataka i vršenje mjerenja potrebnih za naše istraživanje, odobren je od strane Etičkog odbora O.B. Nikšić. Svi pacijenti koji su bili uključeni u studiju su upitani za pristanak, te su tek nakon usmenog odobrenja uključeni u studiju.

Od oko 450 opserviranih pacijenata koji su bili na specijalističkom ljekarskom pregledu u Internoj, kardiološkoj ili endokrinološkoj ambulanti, u studiji je učestvovalo njih 210. Od tog broja njih 129 su bili hipertenzivni pacijenti, dok je 81 činilo kontrolnu grupu. Kriterijuminkluzije za svrstavanje u grupu ispitivanih subjekata je dijagnoza hipertenzije, koja je potvrđena tokom ranijih posjeta ljekaru, obzirom da je za postavljanje dijagnoze prema preporukama AHA/AKA potrebno više mjerenja (Unger et al, 2020), od čega predominantno sa potvrđenom primarnom hipertenzijom, dok je jedan manji broj subjekata imao potvrđenu (ili suspektnu) dijagnozu sekundarne hipertenzije, koji čine podgrupu, u koju su svrstavani samo subjekti za koje se sumnja ili je potvrđeno da imaju hipertenziju čijem razvoju su doprinijeli poremećaji funkcionisanja štitne žlijezde. U obzir su uzimani i pacijenti sa pridruženim bolestima (komorbiditetima) zbog ispitivanja učestalosti i tipa pridružene bolesti, kao i zbog ispitivanja hipertenzije kao faktora rizika za dr. KV bolesti. Dijagnoza hipertenzije bila je isključujući faktor

za svrstavanje ispitanika u kontrolnu grupu. U ovu grupu svrstavani su pacijenti koji nemaju povišen krvni pritisak, pri čemu se vodilo računa o biranju ispitanika približnih godina i odnosa polova kao u grupacijenata sa hipertenzijom.

Prikupljanje biohemijskih parametara podrazumijevalo je prvenstvenu komunikaciju sa pacijentima koji su odabrani da učestvuju u istraživanju. Naime, njima je usmenim putem, pažljivo *a priori* objašnjen razlog uzimanja podataka, pri čemu bi se nakon njihovog usmenog pristanka, pristupalo anonimnom popisivanju vrijednosti odabranih biohemijskih parametara sa laboratorijskih nalaza koji su pacijenti donosili na ljekarski pregled. Osmi toga, od pacijenata je, takođe anonimno, uziman podatak u vezi konzumacije alkohola i cigareta.

Imajući u vidu važnost multilateralnog pristupa prilikom ispitivanja nekog stanja, kao i povezanost biohemijskih parametara sa antropometrijskim vrijednostima koji su indikatori prije svega gojaznosti i procjene masti u organizmu, a opšte je poznato koliko su to važni faktori rizika za hipertenziju, u našem istraživanju odabranim pacijentima koji su ispunili inkluzione uslove, mjerili smo određene antropometrijske parametre. Uzimali smo sljedeće vrijednosti: visinu (izraženu u cm), težinu (izraženu u kg), obim struka (izražen u cm), BMI (dobijen iz vrijednosti visine i težine, te debljinu potkožnog masnog tkiva (izraženu u mm). Visina je mjerena pomoću antropometra, tako što je pacijent stajao ispravljenih leđa, leđima naslonjen na antropometar, a pogledom u horizontalnoj ravni tako da su mu distalni dio uha i gornji dio očne orbite u ravni, pri čemu se metalni mjerač na vršnom dijelu antropometra ručno spušta na glavu ispitanika, i u momentu kontakta očita se vrijednost izražena u cm.

Vrijednost tjelesne težine dobijane su mjerenjem na medicinskoj, kalibrisanoj vagi, koja se izražava u kg. Obim struka je mjeran rastegljivom centimetarskom trakom, obuhvatanjem struka u nivou abdomena, iznad kukuova, pri čemu su očitane vrijednosti izražavane u cm.

Mjerena je i debljina potkožnog masnog tkiva na odabranim lokacijama, u cilju ispitivanja kako regionalna raspodjela (regionalni depoi) adipoznog tkiva utiču na hipertenziju, što se iz vrijednosti BMI (kojim se može izraziti generalna gojaznost). Debljina PMT mjerena je kaliperom GMP skinfold po John Bullu sa rasponom mjerenja od 0-40 mm (dva kruga po 20 mm), i na četiri odabrane tačke. To su: PMT u nivou bicepsa, mjereno na centralnom dijelu bicepsa; PMT u nivou tricepsa- mjereno na centralnom dijelu tricepsa; abdominalno PMT- mjereno 10 cm lateralno od pupka i leđno PMT- mjereno u vidu skapularnog nabora kože, na donjem unutrašnjem uglu skapule.

Body mass index izračunavan je korišćenjem formule $BMI = \text{težina (u kg)} / \text{visina}^2 \text{ (m)}$, i on predstavlja indikator generalne gojaznosti. Interpretira se kako za ispitivanu tako i u odnosu na kontrolnu grupu subjekata, i to kod oba pola ukupno i pojedinačno, imajući u vidu veliku varijabilnost ovog parametra kod različitih polova.

Varijable sa kontinualnim podacima su pojedinačno procijenjene koristeći Shapiro-Wilk (Shapiro et Wolk, 1965) i Anderson Darling (Razali et al, 2011) testove u cilju analize odstupanja od normalne raspodjele podataka u uzorku. Varijable koje po svojoj prirodi nijesu imale normalnu raspodjelu su prezentovane kao broj (procenat) i analizirane kroz neparametrijske metode, Chi-kvadratni test (Kim, 2017) ili su uključene neparametrijski u logističku regresiju. Obilježja kontinualne prirode koja nisu odstupala od normale raspodjele su prikazana kroz srednje vrijednosti $\pm$ standardna devijacija ili srednja vrijednost $\pm$ standardna greška. Za komparaciju srednjih vrijednosti je korišten Student t-test (Goset, 2016).

Ekstremne vrijednosti su identifikovane koristeći dvostrani Grubs test (Grubs, 1950). Zadržane su u uzorku ukoliko je postojao biološki značaj. Ukoliko nije postojalo biološko opravdanje za zadržavanje ekstremne vrijednosti u uzorku, uklonjene su pod uslovom da su imale uticaj na distribuciju raspodjele podataka.

Za inicijalnu analizu potencijalnih prediktora su napravljene ROC krive (Hajian-Tilaki, 2013) da bi se utvrdio dijagnostički potencijal obilježja u odnosu na hipertenziju. Vrijednosti su prikazane kao AUC (engl. prevod-zona pod krivom). Analizirano je da li se zona pod krivom razlikuje od 0.5 vrijednosti za sve analizirane parametre, dok je kao pozitivan ishod uzeto prisustvo hipertenzije kao binarna varijabla.

Binarna logistička regresija (Stoltzfus, 2011) je korištena za analizu prediktora hipertenzije. Korišteni su modeli univarijatne i multiple regresije u kojima je kao zavisna varijabla korišteno prisustvo ili odsustvo hipertenzije, dok su različiti biohemijski i antropometrijski prediktori uvršteni kao nezavisne varijable. Rezultati binarne logističke regresije su prikazani kao OR (engl. Odds Ratio), odnos vjerovatnoće za bolest i 95% CI (eng. prevod- 95% interval povjerenja) prikazujući prediktorski potencijal parametara u odnosu na razvoj hipertenzije. OR koeficijenti su prikazani tabelarno u odnosu na mjernu jedinicu nezavisnih prediktora.

Subjekti su stratifikovani u podgrupe na osnovu kojih su procijenjeni prediktorski potencijali i njihova statistička značajnost u različitim grupama subjekata. Minimalan broj subjekata po

nezavisnom prediktoru je uzet kao 15, dok su na ukupnom uzorku rađena prilagođavanja za pol, godine, konzumaciju alkohola i pušenje.

Korištena je Pearson metoda (Kirch, 2008) za analizu korelacija kontinualnih obilježja, odnosno međusobnih korelacija između biohemijskih i antropometrijskih parametara.

Alfa nivo statističke značajnosti je uzet kao 0.05 (95% vjerovatnoća). Osim ove granične vrijednosti, statistička značajnost je procjenjivana i na alfa vrijednostima od 0.01 i 0.001. Statistička moć je procjenjivana prije analize, kada je procjenjen minimalan potreban uzorak od 170 i post-hoc na ukupnom uzorku od 210 subjekata. Minimalna prihvatljiva statistička moć je uzeta kao 80% na alfa nivou of 0.05.

Korišteni su softveri za statističke analize R 3.6.2 (programski jezik sa statističko programiranje), IBM SPSS verzija 22 i Medcalc v.17.

Dobijeni rezultati

1. Pacijenti sa hipertenzijom pokazuju povišene serumske vrijednosti: glukoze, CK, GGT, Uree, ukupnog holesterola (TC), triglicerida (TG), LDL-C i HDL-C u odnosu na normotenzivne subjekte (kontrolu). Hipertenzivni subjekti ne pokazuju statistički značajne razlike u vrijednostima Na, K i Kreatinina u poređenju sa kontrolnom grupom.
2. Glukoza, CK, GGT i Urea su se pokazali kao potencijalno značajni prediktivni, biohemijski markeri hipertenzije, pri čemu se za ove vrijednosti u obzir moraju uzeti pridružene bolesti i ponašanja koja su kovarijeteti sa hipertenzijom. Parametri lipidnog statusa, takođe se mogu smatrati potencijalnim prediktorima hipertenzije, i to naročito LDL-C i TC.
3. Pacijenti sa hipertenzijom pokazuju značajne razlike u pogledu antropometrijskih parametara u odnosu na kontrolu, pri čemu su se BMI, težina kao i obim struka pokazali kao veoma važni antropometrijski prediktori hipertenzije.
4. PMT značajno korelira sa hipertenzijom. PMT bicepsa i tricepsa su se pokazali kao snažni prediktori hipertenzije. PMT na leđima i abdomenu takođe, imaju potencijal prediktora hipertenzije.

5. Primjetne su korelacije između antropometrijskih i biohemijskih parametara hipertenzije, naročito u kontrolnoj grupu, što nije paradoks, već rezultat snažne direktne povezanosti antropometrijskih parametara sa hipertenzijom.

6. Alkohol se u kontekstu dr. faktora može smatrati potencijalnim prediktorom hipertenzije. Vrijednosti GGT i parametara lipidnog statusa su značajno povećane kod podgrupe hipertenzivnih subjekata, koji konzumiraju alkohol.

7. Pokazalo se da postoji korelacija između pušenja i hipertenzije, te da se konzumacija cigareta može uzeti u obzir kao nezavistan, potencijalni prediktor hipertenzije.

8. Poremećaj funkcije štitaste žlijezde, bilo u vidu hipotireoidizma ili hipertireoidizma, korelira sa hipertenzijom, kako potvrđenom sekundarnom, tako i primarnom, pri čemu se TSH može smatrati jasnim prediktivnim faktorom za hipertenzijom.

Zaključak i predlog Komisije:

Nakon pregledanog magistarskog rada, analize rezultata i značaja ostvarenih istraživanja, Komisija konstatuje da magistarski rad Svetlane Perović, diplomiranog biologa, pod naslovom: **“Biohemijske i antropometrijske karakteristike pacijenata sa *Hypertensio arterialis* u Crnoj Gori”** zadovoljava sve uslove naučno istraživačkog rada. Zadana tema ovog rada je na savremeni način obrazložena, a istraživanje daje rezultate koji sveobuhvatno prikazuju zadati cilj.

Na osnovu izloženog, Komisija predlaže Vijeću Prirodno-matematičkog fakulteta u Podgorici, da rad kandidatkinje Svetlane Perović, diplomiranog biologa, pod naslovom: **“Biohemijske i antropometrijske karakteristike pacijenata sa *Hypertensio arterialis* u Crnoj Gori”** prihvati kao magistarski rad i odobri javnu usmenu odbranu.

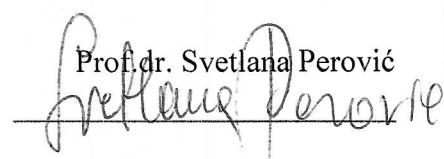
U Podgorici, oktobar 2020.

Članovi komisije:

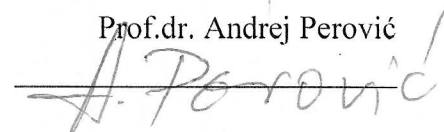
Doc. dr Slavica Vujović

doc. dr Snežana Pantović

Prof.dr. Svetlana Perović



Prof.dr. Andrej Perović



prof. dr Andjelka Šćepanović, mentor

