

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.09.2023. godine, broj 14/XVI-1/3-JC, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj ranog uvođenja insulinske terapije na očuvanje beta-ćelijske funkcije kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetes melitusom tip 2“

kandidata dr Jelene Stojanović, zaposlene u Kliničko Bolničkom Centru „Zvezdara“.

Mentor je Prof. dr Teodora Beljić Živković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Milan Petakov, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Ljiljana Lukić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Aleksandar Đukić, profesor Fakulteta medicinskih nauka u Kragujevcu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Jelene Stojanović napisana je na ukupno 60 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, ispitanici i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 33 tabele, 9 grafikona i jedna slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta predstavlja disfunkcija beta ćelija pankreasa, koje su njene karakteristike i koji faktori dovode do njegovog nastanka. Predočene su mogućnosti blagovremenog delovanja na reverzibilne faktore koji doprinose razvoju beta-ćelijske disfunkcije. Objašnjen je inkretinski koncept i njegov značaj. Pobrajane su i objašnjene metode

kojima je moguće proceniti očuvanost funkcije beta-ćelija kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetes melitusom tip 2, kao i biohemijske analize koje se u tu svrhu mogu koristiti. Istaknute su prednosti i nedostaci ispitivanja funkcionalne rezerve beta-ćelija metodom test obroka.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja očuvanosti beta-ćelijske funkcije analizom stimulisane sekrecije C-peptida nakon standardizovanog test obroka, pre terapijske intervencije, kao i upoređivanja efekta inicijalne kratokoročne insulinske terapije sa efektom primene oralnog agensa glimepirid, dodatih na metformin, na beta-ćelijsku rezervu. Takođe su analizirani metabolički efekti inicijane terapijske intervencije tokom dvanaest meseci praćenja.

U poglavlju **ispitanici i metode** je navedeno da je ispitivanje sprovedeno na KO za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničko-bolničkog centra „Zvezdara”. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora KBC „Zvezdara” odlukom od 29.01.2019. Uključeno je 80 pacijenata oba pola sa novootkrivenim DM2. Precizno su definisani kriterijumi za regrutaciju pacijenata, kao i isključujući kriterijumi. Jasno je navedeno da su metodom slučajnog izbora pacijenti podeljeni u dve grupe i to da je prva grupa primala inicijalnu kratkotrajnu, jednomesečnu insulinsku terapiju, dok je druga grupa od početka lečena oralnim antidijabeticima. Svim pacijentima su tokom dvanaest meseci praćeni metabolički parametri (HbA1c, lipidi i promene u telesnoj masi) i svima je na početku ispitivanja, kao i na kontrolama nakon 3, 6, 9 i 12 meseci sprovedeno testiranje primenom standardizovanog test obroka sa merenjem glikemija i C-peptida pre i nakon primene obroka, u svrhu procene beta ćelijske funkcije. Standardizovani test obrok i način primene istog su jasno precizirani. Naveden je način formalne analize svih laboratorijskih parametara, kao varijabli koje su izvedene iz njih u svrhu što objektivnije procene beta-ćelijske funkcije tokom ove analize. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključjenja u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 79 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate, kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije Jelene Stojanović, utvrđeno podudaranje teksta iznosi 12% (Similarity Index 12%). Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije. Sve to je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Na grupi od 80 ispitanika sa novootkrivenim dijabetes melitusom tip 2 primenom standardizovanog test obroka inicijalno, pre uvođenja terapije, pokazano je da u značajnom udelu od 85% ispitanika odgovor C-peptida ukazuje na narušenu beta-ćelijsku rezervu. Pol i uhranjenost su značajno uticali na odgovor u standardizovanom test obroku, sa višim odgovorom kod žena, kao i kod ispitanika sa višim indeksom telesne mase. Dobijeni rezultati su ukazivali da je gojaznost povezana sa bolje očuvanom ili bolje adaptiranom beta-ćelijskom funkcijom uz veći HOMA-B indeks kod gojaznih, bez razlike u HOMA-IR.

Tokom daljeg praćenja, standardizovani test obrok je korišćen za poređenje efekta inicijalne, jednomesečne insulinske terapije dodate na metformin, kod jedne polovine slučajno izabranih ispitanika, u odnosu na primenu samo oralne antidijabetesne terapije (glimepirid i metformin) kod druge polovine. U grupi koja je primala kratkotrajnu insulinsku terapiju apsolutni porast C-peptida stimulacijom standardizovanim test obrokom nakon 3 meseca bio je više nego dvostruk, sa daljim porastom u testu nakon 12 meseci. Za razliku od njih, ispitanici koji su lečeni samo oralnim antidijabeticima pokazali su manji porast odgovora C-peptida nakon 3 meseca i bili bez daljeg porasta u testu nakon 12 meseci. Prevalenca ispitanika sa odgovorom C-peptida u standardizovanom test obroku većim od graničnih 2,4 ng/ml uvećala se 3,2 puta do 12-tog meseca praćenja u grupi sa inicijalnom insulinskom terapijom, nasuprot uvećanju od samo 2,4 puta u grupi koja je bila bez nje.

Grupa ispitanika koja je primala inicijalno jednomesečnu insulinsku terapiju postigla je značajno bolju glikemijsku kontrolu koja je perzistirala i nakon 12 meseci, uprkos tome što je primena insulina bila ograničena samo na prvi mesec. Nije pokazan negativan efekat rane

insulinske terapije na telesnu masu tokom jednogodišnjeg praćenja. Obe grupe su, paralelno sa unapređenjem glikoregulacije, pokazale poboljšanje lipidnih parametara (uključujući aterogeni indeksa plazme - AIP). Međutim, samo u grupi kojoj je dodeljena rana insulinska terapija je inicijalno poboljšanje LDL holesterola perzistiralo tokom svih 12 meseci. Nije utvrđena povezanost vrednosti AIP sa vrednostima baznog i stimulisanog C-peptida u standardizovanom test obroku tokom ispitivanja.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Savremena ispitivanja multifaktorijalne beta-ćelijske disfunkcije otvaraju mogućnost promene kliničkog toka dijabetesa, pa čak i ostvarivanja remisije DM2 ranom terapijskom intervencijom (*Retnakaran R, 2015; Liu L et al, 2018*). Rezultati ovog istraživanja se poklapaju sa već pokazanim benefitima koje kratkotrajna insulinska terapija ima u poređenju sa oralnim antidijabeticima (*Liu L et al, 2018; Chen HS et al 2008; Chen HS et al, 2014*). Taj benefit je ovde pokazan kontinuiranim popravljanjem odgovora C-peptida tokom praćenja, pored superiornije glikoregulacije i kontrole lipida koje se održavaju znatno duže od samog trajanja insulinske terapije, a uz neutralni efekat na ITM. Koncept rane kratkotrajne insulinske terapije kod pacijenata sa novootkrivenom šećernom bolešću se razlikuje od klasične suplementacijske uloge koju insulinska terapija ima u kasnijim stadijumima lečenja dijabetesa. Ova rana terapijska intervencija insulinom može promovisati beta-ćelijski oporavak, čime insulinska terapija poprima ulogu „bolest modifikujuće” terapije (*Retnakaran R et al, 2008; Weng J et al 2008; Weng J et al 2017; Ryan EA et al, 2004*). Poređenjem sa prethodno rađenim studijama koje su koristile insulinsku terapiju sa multiplim dnevnim dozama insulina ili insulinsku pumpu (*Kramer CK et al, 2013, Weng J et al, 2008; Zheng HL et al, 2020*), u ovom istraživanju korišćeni su režimi sa jednom ili dve dnevne doze insulina, sa razumljivom tendencijom ka pojednostavlivanju, uz izbegavanje hipoglikemijskih epizoda.

Ne postoji opšteprihvaćen, standardizovan test kojim bi se mogao kvantifikovati stepen beta-ćelijske disfunkcije u svakodnevnom kliničkom radu. Isti bi imao veliki značaj za optimizaciju individualnog terapijskog pristupa pacijentima sa novootkrivenim dijabetesom tip 2 (*Stojanovic J et al, 2023*). Testovi koji su bazirani na oralnom unosu nutrijenata imaju prednost u poređenju sa onima sa intravenskom aplikacijom jer bolje imitiraju fiziološke uslove ishrane, a i u lakše se izvode (*Marena S, et al 1992; Pozzan R et al, 1997; Prando R et al 1996; Escobar-Jiménez F et al, 1990*). Pored toga, ističe se prednost test obroka nad oralnim

testovima tolerancije glukoze, jer adekvatnije simuliraju efekat nutrijenata iz hrane na sekreciju inkretina (*Wopereis S et al, 2017; Greenbaum CJ et al, 2008; Fujioka Y et al, 2018*). Stoga bi standardizovani test obrok (STO) najbolje prikazivao skok insulinske sekrecije nakon obroka u realnom životu (*Stojanovic J et al, 2023*), što bi imalo značaja u svakodnevnoj kliničkoj praksi za odabir adekvatnog terapijskog režima. Savremeni terapijski vodiči za DM2 (*Davies MJ et al, 2022; Davies MJ et al, 2018*) ne podrazumevaju ispitivanje beta-ćelijske funkcije pri izboru terapijskih režima. Sve više se analiza odgovora C-peptida na stimulaciju dinamičnim testovima razmatraju kao mogući predskazatelji odgovora na različite terapijske opcije, te se otvara mogućnost da oni budu koristan surogat marker za izbor adekvatnog terapijskog režima (*Abdelgani S et al, 2021; DeFronzo et al, 2009*).

U ovom istraživanju je pokazano da su pol i ITM dva važna parametra koja treba uzeti u obzir pri analiziranju rezultata STO. Ranija istraživanja nisu pokazala postojanje polnih razlika u odgovoru C-peptida na mešoviti tečni obrok (*Leone A et al, 2022*). Međutim, ITM je već prepoznat kao mogući marker povećane beta-ćelijske mase podložne oporavku funkcije (*Rahier J et al, 2008; Oberhauser L et al, 2022*). Povišen ITM bi mogao biti klinički predskazatelj mogućnosti postizanja remisije dijabetesa kod novootkrivenih dijabetičara (*Kramer CK et al, 2013*).

Analiziranjem aterogenog indeksa plazme (AIP), koji je prepoznat kao indirektni pokazatelj kardiovaskularnog rizika (*Kim SH et al, 2022*), pokazano je da u obe terapijske grupe postoji poboljšanje vrednosti AIP nakon 3 meseca, paralelno sa poboljšanjem vrednosti serumskih triglicerida, totalnog holesterola i LDL-C. Pregledom dostupne literature nisu nađene publikacije vezane za praćenje AIP kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom.

Uprkos postojanju razlika u studijskim dizajnima sa svim svojim prednostima ili manjkavostima, kao i geografskim specifičnostima, dobijeni rezultati potvrđuju i proširuju ranije objavljivane rezultate, reafirmišući ih u kontekstu praktičnijeg istraživanja u svakodnevnoj realnoj praksi.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Stojanovic J, Andjelic Jelic M, Vuksanovic M, Marjanovic Petkovic M, Jojic B, Stojanovic M, Beljic Zivkovic T. The effects of early short-term insulin treatment vs. glimepiride on beta cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with HbA1c above 9%. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2023; 53:552-562 doi:10.55730/sag-2209-131. **(IF 2,3) M22**

Stojanović J, Beljić Živković T. Ispitivanje beta-ćelijske funkcije pacijenata sa novootkrivenim dijabetes melitusom tip 2 u kliničkoj praksi. Medicinski podmladak, 2023; 74(1):18-24. DOI 10.5937/mp74-40304.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uticaj ranog uvođenja insulinske terapije na očuvanje beta-ćelijske funkcije kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetes melitusom tip 2“ dr Jelene Stojanović, predstavlja originalni naučni doprinos razumevanju i ispitivanju beta-ćelijske funkcije u svakodnevnom kliničkom radu. Pokazano je da se kod 85% pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom tip 2 nalazi narušena beta-ćelijska funkcija analizom stimulisane sekrecije C-peptida nakon standardizovanog test obroka. Ovaj test, kao praktičan metod fiziološki-bliske stimulacije sekrecije C-peptida, može doprineti proceni funkcionalne rezerve beta-ćelije pankreasa, uz oprez pri tumačenju s obzirom na uočen uticaj pola i stepena uhranjenosti.

Primena inicijalne, jednomesečne terapije insulinom dodate na metformin kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom tip 2, dovodi do značajnog povećanja stimulisane sekrecije C-peptida standardizovanim test obrokom. Ovo se održava i tokom daljeg, jednogodišnjeg praćenja, ukazujući na poboljšanje sekretorne β ćelijske funkcije. I kod primene oralnog agensa glimepirida dodatog na metformin postoji značajno povećanje odgovora C-peptida. Ali, inicijalna kratkoročna insulinska terapija dovodi do boljeg i trajnijeg poboljšanja odgovora C-peptida, kao do značajnijeg i trajnijeg poboljšanja glikoregulacije (analizom HbA1c), bez nepovoljnog uticaja na ITM.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Jelene Stojanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, okt, 2023.

Članovi Komisije:

Prof. dr Milan Petakov

Prof. dr Aleksandar Đukić

Doc. dr Ljiljana Lukić

Mentor:

Prof. dr Teodora Beljić Živković
