

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.07.2024. godine, broj 19/28 XXVIII-3/3-ML, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije kandidatkinje dr Milene Lačković, zaposlene na Klinici za internu medicinu Kliničko-bolničkog centra Zemun, pod naslovom:

„Uticaj depresije na kvalitet života osoba sa dijabetes melitusom tip 2“ čiji je mentor prof. dr Sandra Šipetić Grujičić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Vesna Šuljagić, profesor Vojnomedicinske akademije u Beogradu
2. Doc. dr Zoran Gluvić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Doc. dr Zorana Pavlović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

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 Milene Lačković je napisana na ukupno 77 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 39 tabela i 10 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o mentoru i članovima komisije.

U uvodu su definisani dijabetes melitus tip 2 (DM2) i depresija, opisana je klinička slika ovih bolesti uz dijagnostičke kriterijume i detaljno su prikazani epidemiološki podaci za obe bolesti. Opisana je etiopatogeneza dijabetesa uz opsežan pregled genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine i sumirane su najvažnije komplikacije bolesti. Na adekvatan način je predstavljena dvosmerna veza između DM2 i depresije uz prikaz pretpostavljenih patofizioloških mehanizama te veze.

Takođe je definisan koncept kvaliteta života i kvaliteta života povezanog sa zdravljem. Opisani su instrumenti koji se koriste u evaluaciji kvaliteta života uz detaljniji prikaz instrumenata za merenje kvaliteta života kod obolelih od dijabetesa.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani. Odnose se na određivanje učestalosti javljanja depresije kod osoba sa DM2 i ispitivanje postojanja razlike između obolelih od DM2 sa i bez depresije u odnosu na karakteristike obolelih, kliničke i laboratorijske parametre i komorbiditete. Takođe, identifikovani su značajni nezavisni prediktori depresije, kao i fizičke i mentalne komponente kvaliteta života kod osoba sa DM2 i ispitana je veza između fizičke i mentalne komponente kvaliteta života i depresije kod osoba sa DM2.

U poglavlju materijal i metode, navedeno je da je sprovedena studija preseka. U studiju je uključeno 200 ispitanika. Ispitanici su lečeni na Klinici za internu medicinu Kliničko bolničkog centra Zemun.

U studiju su bile uključene osobe kod kojih je postavljena dijagnoza dijabetes melitusa tip 2 tokom poslednjih 20 godina, koje su uzrasta od 40 do 70 godina, koje nisu dementne i koje su dobrovoljno pristale da budu uključene u studiju. Isključujući kriterijumi su bili: osobe uzrasta 40 i manje godina i starija od 70 godina, dementna lica i lica koja nisu dala pristanak da budu uključena u istraživanje.

Od svih ispitanika prikupljeni su podaci pomoću opšteg upitnika, i odgovarajućih mernih instrumenata za procenu depresivnosti (*Beck-ova skala depresivnosti*) i kvaliteta života (*SF-36 upitnik*). U statističkoj analizi podataka korišćeno je od metoda deskriptivne statistike osnovni parametri istraživanih skupova, grupisanja, tabeliranja, grafičko prikazivanje i poređenje, relativni brojevi, mere centralne tendencije i mere varijabiliteta. Za procenu razlike primenjeni su Studentov-t test, X²-test, F-test, analiza varijanse-ANOVA, Mann-Whitney test i Kruskal-Wallis test. U cilju ispitivanja korelacije korišćeni su Pirsonov i Spirmanov test korelacije. Višestrukom regresionom analizom ispitani su prediktori boljeg preživljavanja. Za sve navedene testove je definisan nivo značajnosti od 95% ($p > 0,05$).

Istraživanje je odobreno odstrane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

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 281 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 „Uticaj depresije na kvalitet života osoba sa dijabetes mellitusom tip 2“, autora Milene Lačković, utvrđeno je podudaranje teksta koje iznosi 16%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je prepoznavanja i označavanja akademskih zvanja (redovni profesor, docent), naziva ustanova (npr. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za javno zdravlje Srbije, Američka asocijacija za dijabetes, Američka psihijatrijska asocijacija, Klinika za Internu medicinu) i komisija (Etička komisija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu), naziva instrumenata koji su korišćeni, ili opisani, na srpskom i engleskom jeziku (npr. Bekova skala depresivnosti, SF-36 upitnik za procenu kvaliteta života, domeni ovog upitnika – fizičko funkcionisanje, fizička uloga, telesna bol, opšte zdravlje, vitalnost, socijalno funkcionisanje, emocionalna uloga, mentalno zdravlje, fizički kompozitni skor, mentalni kompozitni skor), uobičajene terminologije koja se koristi (dijabetes, dijabetes melitus tip 2, doktorska disertacija, kvalitet života, naučna oblast, medicina, uža naučna oblast, epidemiologija, ciljevi istraživanja, materijal i metode, statistička analiza, rezultati, diskusija, zaključci, definicija, tip 1, tip 2, drugi specifični oblici dijabetesa, studija preseka, depresija, mentalna komponenta kvaliteta života, evropske zemlje, interakcija genetskih, faktori spoljne sredine, kalorijski unos, celokupni genom, indeks telesne mase, tabela 1, najznačajniji faktori rizika, hipertenzija, krvni pritisak > 140/90 mmHg, sindrom policističnih jajnika, genetska predispozicija, nisu u stanju da izluče dovoljnu količinu insulina, predložena vrednost od 6,5%, kao i dovoljno senzitivna i specifična, dijagnostički kriterijumi, tabela 2, tabela 3, glikemija našte, glikemija, OGTT, Hba1c, hronične komplikacije, mikrovaskularne komplikacije,

neuropatija, nefropatija, retinopatija, makrovaskularne komplikacije, uzrok slepila kod radno sposobne populacije starosti od 20 do 65 godina, produkti uznapredovale glikacije, varira u zavisnosti od pola, genetski i sredinski faktori, koncept kvaliteta života, kvalitet života povezan sa zdravljem, tabela 4, demografske karakteristike, prosečna starost, ispitanici uključeni u studiju, prosečna vrednost koncentracije, mmol/l, stepen obrazovanja, podaci iz literature, veliki broj ispitanika, neprihvatanje učešća u studiji, prikupljanje podataka, merenje, upitnik, ukupni holesterol, trigliceridi, HDL, LDL) i uobičajenih statističkih termina koji se koriste (medijana, nivo statističke značajnosti, $p < 0,05$, p vrednost, minimalna vrednost, maksimalna vrednost, metode deskriptivne statistike, Studentov T test, multivarijantna regresiona analiza, prediktori, modelovanje strukturalnim jednačinama, statistička značajnost, varijable, statistički značajna razlika, značajno ređe, prosečna vrednost, percentil, logistička regresiona analiza, univarijantna logistička regresiona analiza, prosečna vrednost, značajna pozitivna povezanost, značajna negativna povezanost, Pearsonov koeficijent korelacije, Spearmanov koeficijent korelacije, $p < 0,001$, univarijantna linearna regresiona analiza, $p =$ slaganje modela), što je u skladu sa članom 9. Pravilnika. Sva podudaranja su 1% ili manje i proističu iz korišćenja uobičajenih formulacija u naučnim istraživanjima.

Međutim podudarnost teksta označena je i za deo sadržaja tabela 1, 2 i 4 koje su navedene u delu Uvoda disertacije, a za koje su navedeni izvori, odnosno odakle su preuzeti navedeni podaci. Takođe u okviru materijala i metoda disertacije uobičajeno je očekivati podudarnost teksta, a ovde su označeni delovi teksta koji se odnose na opis SF-36 upitnik za procenu kvaliteta života, odnosno na standardizovani upitnik koji se uobičajeno koristi za procenu kvaliteta života u ovakvim istraživanjima, kao i objašnjenje modelovanja strukturalnim jednačinama i softverski program korišćen za analizu podataka.

Na osnovu iznetog, u skladu sa članom 8. stav 2, Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu, izjavljujem da izveštaj ukazuje na originalnost doktorske disertacije, te se propisani postupak pripreme za njenu odbranu može nastaviti.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Depresija je bila prisutna kod gotovo svake druge obolele osobe od DM2. Značajno češće se javljala kod osoba sa DM2 ženskog pola i kod ispitanika sa nižom školskom spremom i lošijim stambenim uslovima života (manja kvadratura). Takođe, depresija se značajno češće javlja kod osoba sa DM2 koje ređe sprovode fizičku aktivnosti, imaju hipertenziju, više prosečne vrednosti holesterola, triglicerida i LDL holesterola, a značajno ređe kod prethodno operisanih. Karakteristike same bolesti DM2, poput dužina trajanja bolesti, prisutva komplikacija, režima terapije i laboratorijskih parametara regulacije glikemije, nisu se značajno razlikovale između obolelih od DM2 sa i bez depresivnih simptoma. Značajno lošiji kvalitet života (na osnovu ukupnog SF-36 skora, kao i na osnovu fizičkog i mentalnog kompozitornog skora) je bio kod osoba sa DM2 i depresivnim simptomima nego kod osoba sa DM2 bez depresivnih simptoma. Značajan nezavisan prediktor depresije kod osoba sa DM2 je bila niža školska sprema ($p = 0,019$). U pogledu kvaliteta života, prema rezultatima univarijantne logističke regresione analize (ULRA), značajni prediktori lošijeg fizičkog kompozitornog skora kvaliteta života osoba sa DM2 bili su ženski pol ($p < 0,001$), stariji uzrast ($p = 0,037$), niža školska sprema ($p = 0,027$), nesprovođenje sportske ($p = 0,041$) i rekreativne aktivnosti ($p = 0,034$) i terapija insulinom ($p = 0,006$). Međutim, prema rezultatima multivarijantne logističke regresione analize (MLRA), značajan nezavisan prediktor lošijeg fizičkog kompozitornog skora kvaliteta života je bilo nesprovođenje rekreativne aktivnosti ($p = 0,050$). Sa druge strane, prema rezultatima ULRA, značajni prediktori lošije mentalne komponente kvaliteta života obolelih od DM2 su bili ženski pol ($p < 0,001$), prisustvo hipertenzije ($p = 0,022$), prisustvo maligniteta ($p =$

0,028), nesprovođenje sportske aktivnosti ($p = 0,047$) i terapija insulinom ($p = 0,008$), a od svih njih, prema MLRA, kao značajni nezavisni prediktori su bili: ženski pol ($p = 0,036$), prisustvo hipertenzije ($p = 0,045$) i terapija insulinom ($p = 0,033$). Takođe, u ispitivanoj populaciji obolelih od DM2 sa depresijom dobijeno je postojanje značajne negativne korelacije između skora depresije i fizičkog kompozitornog skora kvaliteta života ($r = -0,558$; $p < 0,001$), kao i skora depresije i mentalnog kompozitornog skora kvaliteta života ($r = -0,657$; $p < 0,001$).

D) Upporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

DM2 i depresija spadaju u najčešće hronične nezarazne bolesti od kojih u svetu boluje stotinu miliona ljudi. Obe bolesti ostvaruju nepovoljan efekat na fizičku i mentalnu komponentu kvaliteta života obolelih, a kada se kod neke osobe jave udruženo dolazi do dodatnog narušavanja kvaliteta života te osobe. U literaturi se mogu naći rezultati više studija koje ukazuju da se depresija javlja znatno češće kod osoba koje boluju od DM2 u poređenju sa osobama bez dijabetesa. Meta-analiza, Khaledi-a i sar., je utvrdila da je kod osoba sa DM2 prosečna prevalencija depresije 28% na svetskom nivou, što je značajno više u odnosu na opštu populaciju. U skladu sa rezultatima drugih studija, rezultati našeg istraživanja su potvrdili da je depresija kod pacijenata sa DM2 češća ako su u pitanju obolele osobe ženskog pola, sa nižom školskom spremom i manjim stepenom fizičke aktivnosti.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da osobe sa DM2 imaju niže prosečne vrednosti ukupnog SF-36 skora i vrednosti skorova obe kompozitne skale koje ocenjuju fizičku i mentalnu komponentu kvaliteta života. Prema podacima iz literature, te vrednosti su manje u odnosu na one koje postoje u zdravoj populaciji, ali su veće u odnosu na neke druge hronične bolesti. U pogledu socio-demografskih karakteristika obolelih, niži kvalitet života prisutan je među ženama i osobama sa nižim nivoima obrazovanja, na šta ukazuju i podaci drugih istraživanja. Osim toga, kvalitet života je bio niži kod osoba koje su manje fizički aktivne, odnosno koje ređe sprovode sportske aktivnosti i rekreaciju, što je u skladu sa ranije opisanim pozitivnim efektima fizičke aktivnosti na kvalitet života, ne samo kod osoba sa DM2, već i kod osoba sa drugim hroničnim bolestima, kao i u zdravoj populaciji. Takođe, značajno veći negativni efekat na kvalitet života osoba sa DM2 prisutan je ukoliko oboleli koriste insulin, što je zaključak i nekih drugih studija u kojima je ispitan odnos režima terapije i kvaliteta života.

Literaturni podaci pokazuju da depresija kao komoriditet kod obolelih od DM2 ostvaruje značajan negativan efekat na više aspekata bolesti, poput regulacije glikemije, pojave komplikacija i narušavanja kvaliteta života obolelih. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da postoji značajna negativna korelacija između skora depresije i fizičkog kompozitornog skora kvaliteta života, kao i skora depresije i mentalnog kompozitornog skora kvaliteta života, što je u saglasnosti sa drugim studijama.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Lackovic MM, Macvanin MT, Obradovic MM, Gluvic ZM, Sudar-Milovanovic EM, Sipetic Grujicic SB, Isenovic ER. Impact of treatment modalities on quality of life and depression in type 2 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023; 27(11): 4980-9. [M22; IF 3.784]

2. Lackovic MM. Veza između dijabetes mellitus tip 2 i depresije i njihov zajednički uticaj na kvalitet života“, *Medicinski podmladak*, u štampi DOI 10.5937/mp76-49211, 2024.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija pod nazivom „Uticaj depresije na kvalitet života osoba sa dijabetes melitusom tip 2“, kandidatkinje dr Milene Lačković, pruža značajan naučni doprinos u razumevanju odnosa DM2

i depresije i njihovog uticaja na kvalitet života. Ovom studijom su dobijeni podaci o učestalosti depresije među obolelima od DM2 i identifikovani su značajni nezavisni prediktori depresije. Korišćenjem SF-36 upitnika izvršena je procena kvaliteta života osoba sa DM2 uz evaluaciju nezavisnih predikora nižih skorova fizičke i mentalne komponente kvaliteta života obolelih. Ispitivanja kvaliteta života i mogućnosti za njegovo unapredjenje posebno su važni ne samo u javnozdravstvenim, već i u kliničkim disciplinama, imajući u vidu povećanje očekivanog trajanja života i porasta učestalosti oboljenja, kao što su dijabetes i depresija, sa kojima su mnogi ljudi prinudjeni da žive. Procena uticaja depresije na kvalitet života osoba sa DM2 može doprineti da se utiče na pravovremeno dijagnostikovanje depresije kod ovih pacijenata, pa samim tim i da se na vreme osobama sa DM2 odgovarajuća antidepresivna terapija. Pravovremenim lečenjem depresije kod osoba sa DM2 uticalo bi ne samo na poboljšanje njihovog kvaliteta života, nego i na bolju kontrolu dijabetesa, što bi doprinelo da se redukuje broj komplikacija i dodatnih troškova lečenja.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su precizno definisani, naučni pristup je originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je 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 Milene Lačković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 22.08.2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Vesna Šuljagić

Doc. dr Zoran Gluvić

Doc. dr Zorana Pavlović

Mentor:

Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić
