

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu održanoj 09.07.2018. godine br 5940/17-DP imenovana ja Komisija u sastavu:

1. Profesor dr Aleksandra Jotić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Profesor dr Siniša Pavlović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Profesor dr Aleksandar Đukić, profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

za ocenu završne doktorske disertacije pod nazivom:

**„UTICAJ NIVOA INSULINEMIJE I INSULINSKE REZISTENCIJE NA  
PROMENU KARDIOVASKULARNIH FAKTORA RIZIKA U TOKU AKUTNIH  
HIPERGLIKEMIJSKIH KOMPLIKACIJA U DIJABETESU “**

kandidata Prim. mr. sc. dr Dragane Popović, zaposlene na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije u Beogradu, kao lekar specijalista iz interne medicine sa subspecijalizacijom iz endokrinologije.

Mentor doktorske disertacije je Akademik Nebojša M. Lalić.

Članovi Komisije su detaljno proučili priloženu doktorsku disertaciju i podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija „**UTICAJ NIVOA INSULINEMIJE I INSULINSKE REZISTENCIJE NA PROMENU KARDIOVASKULARNIH FAKTORA RIZIKA U TOKU AKUTNIH HIPERGLIKEMIJSKIH KOMPLIKACIJA U DIJABETESU**“ napisana je na 99 strana i podeljena na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metode istraživanja, rezultati rada, diskusija, zaključci i literatura. Doktorska disertacija sadrži podatke o komisiji, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, spisak skraćenica i biografiju kandidata.

**Uvod** se sastoji iz 4 celine. U prvoj je opisana epidemiologija Dijabetes melitusa, insulinska rezistencija i uloga insulina u metabolizmu ugljenih hidrata i masti kao i njegov deficit udružen sa poremećajem osmolalnosti. Druga celina sadrži akutne komplikacije dijabetes melitusa: dijabetesnu ketoacidozu i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje koje su i najozbiljnije akutne hiperglikemijske komplikacije i značajni uzroci morbiditeta i mortaliteta u pacijenata sa tipom 1 i tipom 2 dijabetesa. Treća celina opisuje faktore kardiovaskularnog rizika, glikozilirani hemoglobin kao faktor glikemijske kontrole i lipidne parametre kao uzroke razvoja kardiovaskularnih komorbiditeta u dijabetičara. U četvrtoj celini prikazani su markeri kardiovaskularnog rizika, proinflamatorni citokini, C- reaktivni protein, homocistein i kontraregulatorni hormoni, kortizol i hormon rasta i njihova povezanost sa akutnom hiperglikemijom. U ovom poglavlju se nalaze 3 tabele i 3 slike.

**Ciljevi istraživanja** su jasno definisani. Sastoje se od ispitivanja povezanosti nivoa insulinemije i insulinske rezistencije sa promenama nivoa lipidnih frakcija u toku DKA i HHS kao i promenama nivoa markera kardiovaskularnog rizika, C- reaktivnog proteina i homocisteina, a potom od istraživanja udruženosti nivoa insulinemije i insulinske rezistencije sa promenama vrednosti proinflamatornih citokina, interleukina-6 kao i nivoa kontraregulatornih hormona, kortizola i hormona rasta u toku akutnih hiperglikemijskih kriza.

U delu **Metode** je detaljno opisan protokol studije sa preciznim navođenjem grupa ispitanika koje su učestvovala u studiji. U studiju sprovedenu u Metaboličkoj jedinici Urgentnog centra, Kliničkog centra Srbije, u periodu od aprila 2011. do aprila 2012. godine, bilo je uključeno 90 ispitanika i to 60 pacijenata, dijabetičara lečenih od akutnih komplikacija, DKA i HHS i 30 zdravih ispitanika, podeljenih u 2 grupe, gojazni i negojazni. U ispitivanju su učestvovali pacijenti oba pola, starosti od 35 do 70 godina, sa jasno postavljenim kriterijumima, dijagnoze akutnog hiperglikemijskog stanja koja je postavljena na osnovu kriterijuma nivoa glikemije  $>13,9\text{mmol/l}$ ,  $\text{pH}<7,3\text{mmol/l}$ , nivoa bikarbonata  $<18\text{mmol/l}$ , anjonskog gega  $>15\text{mmol/l}$ , pozitivne ketonurije, kao i indeksa telesne mase (ITM)  $>30\text{kg/m}^2$ . Pacijenti sa infekcijom ili drugim precipitirajućim faktorom za DKA i HHS kao i postojanjem akutnog kardiovaskularnog oboljenja, manje od 6 meseci od ishemijskog događaja nisu bili uključeni u ovo ispitivanje. Standardne dijagnostičke metode su se sastojale od određivanja parametara telesne visine i težine na osnovu kojih je izračunat ITM, fizički pregled sa merenjem telesne temperature, laboratorijske analize, glikemija, acidobazni status, elektrolitni status i

glikozilirani hemoglobin kao indeks glikemijske kontrole. U okviru ispitivanja praćeni su sledeći biohemijski parametri: određivanje nivoa insulinemije, insulinske rezistencije, izračunavanjem HOMA-IR na osnovu formule, kao i određivanje lipidnog statusa, vrednosti ukupnog holesterola, HDL-h, LDL-h i triglicerida enzimskim metodama. Određeni su i nivoi C-reaktivnog proteina, homocisteina, kao i nivoi proinflamatornih citokina, IL-6 ELISA metodom i kontraregulatornih hormona (kortizola i HR) metodom radioimunoeseja. Terapijski protokol je obuhvatao intravensku insulinsku infuziju prema standardnom protokolu, bolus doza 0,2 i.j./kg TT, a zatim 0,1 i.j./kg TT/h. Uzorci krvi su uzeti pri prijemu, u vreme ispoljavanja DKA i HHS i nakon 24 h od započinjanja insulinske terapije, posle korekcije akutnog hiperglikemijskog stanja.

Poglavlje **Rezultati** obuhvata detaljan prikaz nalaza dobijenih u sprovedenom istraživanju. Rezultati istraživanja su izloženi jasno, pregledno i sistematično u 11 tabela i 3 grafikona.

**Diskusija** je napisana na odgovarajući način, podržana značajnim i savremenim navodima iz literature, sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

U **Zaključku** je dat rezime rezultata u skladu sa definisanim ciljevima. Poglavlje **Literatura** sadrži spisak od 144 citiranih referenci.

## **B. Kratak opis postignutih rezultata**

U studiji je poređeno četiri grupe pacijenata i dve kontrolne grupe, ukupno 90 ispitanika. Od toga dve grupe po 20 pacijenata gojaznih i negojaznih sa DKA, sledeće dve grupe po 10 pacijenata gojaznih i negojaznih sa HHS. Kontrolnu grupu ispitanika je činilo ukupno 30, po 15 u obe grupe, takođe gojaznih i negojaznih. Sve grupe su klasifikovane prema starosti i polu. Utvrđena je razlika u starosti pacijenata i pokazano je da se HHS kao akutna hiperglikemijska komplikacija dijabetičara javlja u starijoj životnoj dobi u odnosu na DKA. U polnoj strukturi bilo je više ispitanika ženskog pola.

Indeks telesne mase (ITM) kao faktor određivanja stepena uhranjenosti ispitanika kod negojaznih pacijenata sa DKA i HHS iznosio je 21,31 – 22,84 kg/m<sup>2</sup>, a kod gojaznih 31,33 – 31,69 kg/m<sup>2</sup>. U kontrolnoj grupi ITM je bio veći i to u grupi negojaznih 28,09 kg/m<sup>2</sup> a u gojaznih 45,52 kg/m<sup>2</sup>. Glikozilirani hemoglobin (HbA1c) kao pokazatelj glikoregulacije u obe grupe pacijenata sa DKA bio je značajno povišen

10,8 % u odnosu na obe grupe pacijenata sa HHS gde je iznosio oko 8 %. U kontrolnim grupama bio je u referentnim vrednostima 5,5 – 5,8 %. U četiri grupe pacijenata sa DKA i HHS analizirane su vrednosti glikemije, acidobaznog statusa pri prijemu i nakon 24 h od primenjene kontinuirane insulinske terapije i dobijeni su očekivani rezultati, značajno sniženje glikemije i acidobaznog statusa. U studiji su praćeni i lipidni parametri koji su takođe bili povećanih vrednosti u obe grupe pacijenata gojaznih i negojaznih u vreme ispoljavanja akutne hiperglikemijske krize. Pokazano je statistički značajno povećanje lipidnih parametara u grupi gojaznih pacijenata sa DKA i HHS, kao i njihovo sniženje posle 24 h primene insulinske terapije.

Markeri insulinske rezistencije HOMA-IR i insulinemija pokazali su očekivane rezultate posle primenjene insulinske terapije nakon 24 h. Dobijeni su i očekivani rezultati markera kardiovaskularnog rizika, CRP i homocisteina i proinflammatoryh citokina IL-6, kao i kontraregulatornih hormona, došlo je do njihovog sniženja posle primenjene insulinske terapije, u odnosu na nalaze pri prijemu što ukazuje na snažan antiinflammatory efekat insulina.

### **C. Uporedna analiza sa rezultatima iz literature**

Prevalenca DM je u značajnom porastu u svetu. Glavne kliničke manifestacije T2DM obuhvataju apsolutni ili relativni nedostatak insulina, povećane vrednosti kontraregulatornih hormona, poremećaj elektrolita i proteina kao i metabolizma masti i ugljenih hidrata. (Kitabchi, Umpierrez, Miles & Fisher, 2009). Saznanja proistekla iz mnogih studija, koja su pokazala specifičnosti kardiovaskularnih događaja u dijabetičara, rezultirala su opsežnim ispitivanjima povezanosti ove dve bolesti. DKA i HHS su najozbiljnije akutne hiperglikemijske komplikacije i značajni uzroci morbiditeta i mortaliteta u pacijenata sa tipom 1 i tipom 2 dijabetesa. (Kitabchi, et al 2008). Kliničke studije pokazale su udruženost ponavljanih hiperglikemijskih kriza sa povećanim rizikom od infarkta miokarda, srčane slabosti i kardiogenog šoka. S toga, akutna hiperglikemija se smatra faktorom rizika za razvoj infarkta miokarda. (Ceriello, 2008). T2DM se često povezuje sa niskim stepenom inflamacije koji je praćen insulinskom rezistencijom. Nekompatibilna hiperglikemija uzrokovana defektom u sekreciji insulina ili insulinskom rezistencijom dovodi do razvoja akutnih i hroničnih komplikacija koji prate DM uključujući i mortalitet. Studija Finney i sar. 2003. godine pokazala je direktnu korelaciju između visokih nivoa glukoze u krvi i povećanog

mortaliteta. Hiperglikemija može da indukuje monocite da proizvode proinflamatorne citokine i hemokine, a karakterišu je povećane vrednosti serumskih proteina i citokina u akutnoj fazi, kao što su IL-6, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  što izaziva promenu u insulinskoj senzitivnosti i posledično utiče na metabolizam glukoze. (Vaarala & Yki-Jarvinen, 2012). Takođe, predhodne studije su ukazale da se akutna hiperglikemija karakteriše povišenim nivoom kardiovaskularnih faktora rizika, a naročito proinflamatornih citokina. Pokazano je da u trenutku ispoljavanja akutnih hiperglikemijskih komplikacija u dijabetesu DKA i HHS, bez istovremenog postojanja vaskularnog oboljenja ili infekcije, postoji povišen nivo proinflamatornih citokina, IL-6, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  i drugih markera kardiovaskularnog rizika, CRP, homocisteina i plazminogen aktivatora inhibitora 1 (PAI-1), slobodnih kiseoničnih radikala kao i porast kontraregulatornih hormona, kortizola i HR i slobodnih masnih kiselina, kako u gojaznih tako i u normalno uhranjenih ispitanika. (Stentz FB, et al 2004.) Istovremeno je pokazano da normalizacija nivoa proinflamatornih citokina, uz normalizaciju fibrinolize i nivoa kontraregulatornih hormona ostvaruje nakon primene insulinske terapije i korigovanja hiperglikemijskog stanja što ukazuje na potentan antiinflamatorni efekat insulina i njegovu profibrinolitičku aktivnost. (Stentz FB, et al 2004.)

Gojaznost i insulinska rezistencija se povezuju sa sekrecijom IL-6. Poznato je da normoglikemični gojazni pojedinci, kao i pacijenti sa T2DM imaju povišene nivoe CRP i IL-6, s toga, ovi kardiovaskularni faktori rizika mogu da imaju značajnu ulogu u predviđanju dijabetesa i predstavljaju sastavni deo sindroma insulinske rezistencije. (Barzilay JI, Freedland ES, 2003).

Važno je naglasiti da pacijenti sa T2DM i hiperglikemijskom krizom pokazuju povećani oksidativni stres i inflamaciju te je neophodno primeniti insulin kontinuirano i pravovremeno da bi se olakšala remisija, zaštitila endotelna funkcija, povećala insulinska senzitivnost, smanjio rizik od kardiovaskularnih događaja i poboljšala prognoza. (Juan Li, Minglian Huang, Xingping Shen, 2014).

Ova studija je pokazala kao i prethodne značajno smanjenje nivoa lipidnih parametara, markera kardiovaskularnog rizika, CRP, homocisteina, kao i proinflamatornih citokina IL-6 i kontraregulatornih hormona, kortizola i hormona rasta u akutnim hiperglikemijskim krizama primenom kontinuirane insulinske terapije tokom 24 h i potvrdila snažan antiinflamatorni efekat insulina.

## **D. Objavljeni rezultati koji čine deo teze**

Rad objavljen u časopisu indeksiranom u SCI/CC bazi:

1. **Popović D**, Lalić K, Jotić A, Miličić T, Stanković S, Bogdanović J, Dorđević M, Jeremić V, Lalić M.N. THE INFLAMMATORY AND HEMOSTATIC CARDIOVASCULAR RISK MARKERS DURING ACUTE HYPERGLYCEMIC CRISIS IN TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES Journal of Medical Biochemistry kao Ahead Print na [www. degruyter .com/view/j/jomb](http://www.degruyter.com/view/j/jomb) i kao stampano izdanje u JMBVol.37, 2018.

## **E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „UTICAJ NIVOVA INSULINEMIJE I INSULINSKE REZISTENCIJE NA PROMENU KARDIOVASKULARNIH FAKTORA RIZIKA U TOKU AKUTNIH HIPERGLIKEMIJSKIH KOMPLIKACIJA U DIJABETESU “ kandidata Prim. mr sc. dr Dragane Popović predstavlja originalan naučni rad čiji je predmet sveobuhvatno ispitivanje povezanosti nivoa insulinemije i insulinске rezistencije na promenu kardiovaskularnih faktora rizika u toku akutnih hiperglikemijskih komplikacija, dijabetesne ketoacidoze i hiperglikemijskog hiperosmolarnog stanja u gojaznih i negojaznih ispitanika.

Sa globalnom epidemijom gojaznosti, raste naučna pažnja o komplikacijama i komorbiditetima gojaznosti, na prvom mestu razvoja dijabetesa tipa 2 udruženog sa kardiovaskularnim komplikacijama. Navedena tema je vrlo aktuelna i multidisciplinarna. Ova studija je potvrdila potentan antiinflamatorni efekat insulina u stanjima akutne hiperglikemije prateći parametre markera kardiovaskularnih faktora rizika, proinflamatornih citokina i kontraregulatornih hormona. Uvidom u naučnu literaturu vidimo da je dosta pisano o efektima insulina na promenu navedenih parametara inflamacije, proinflamatornih citokina, homocisteina, IL-6, CRP u akutnim hiperglikemijskim krizama. Na taj način ova disertacija predstavlja značajan doprinos naučnom pristupu ovom medicinskom problemu.

Rezultati ovog rada su od značaja ne samo naučnog, već i praktičnog, a u cilju postavljanja pravovremene dijagnoze, i adekvatnog protokola lečenja akutnih hiperglikemijskih kriza i sprečavanja razvoja komorbiditeta. Kontinuirana insulinska

terapija koja se sprovodi kao prva mera lečenja navedenih akutnih stanja u jedinici intenzivne nege bi bila jedna od najvažnijih opcija u lečenju ovakvih pacijenata.

Doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučno-istraživačkog rada. Izuzev aktuelnosti obrađene teme koja je pravilno istaknuta u uvodu, ciljevi istraživanja su jasno postavljeni a metodologija pregledno i detaljno opisana. Rezultati su precizno prikazani i praćeni odgovarajućom analizom iz koje su proizašli logički, ispravno izvedeni zaključci.

Uzevši u obzir napred navedeno, kao i dosadašnji naučni rad kandidata, Komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati pozitivnu ocenu predložene doktorske disertacije Prim. mr sc. dr Dragani Popović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 12.07.2018. godine

Mentor

Članovi Komisije:

---

Akademik Nebojša M. Lalić

---

Prof. dr Aleksandra Jotić

---

Prof. dr Siniša Pavlović

---

Prof. dr Aleksandar Đukić