

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

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

**„Promene u mikrostrukturi kao osnova povećane fragilnosti vrata butne kosti osoba sa tip 2 dijabetesom“**

kandidata dr Aleksandra Ćirovića, zaposlenog na Institutu za anatomiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Mentor disertacije je prof. dr Petar Milovanović.

Imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije u sledećem sastavu:

1. Prof. dr Marija Đurić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Zoran Baščarević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Radmila Matijević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

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 Aleksandra Ćirovića je napisana *“kao skup objavljenih naučnih radova koji predstavljaju tematsku celinu, sa sintetičkim prikazom doktorske disertacije koja obavezno sadrži uvod, diskusiju i zaključak”* u skladu sa **članom 23, stav 3, Pravilnika o doktorskim akademskim studijama na Univerzitetu u Beogradu**, kao i **članom 17, stav 3, Pravilnika o doktorskim akademskim studijama na Univerzitetu u Beogradu– Medicinskom fakultetu**. Navedeni članovi oba Pravilnika predviđaju da je najmanji broj radova za doktorsku disertaciju ovog tipa tri rada iz kategorije M21, M22 ili M23, a najmanje jedan rad mora biti iz kategorije M21 ili M22, te da kandidat mora obavezno biti prvi autor najmanje tri rada, od kojih je bar jedan iz kategorije M21 ili M22, a svi moraju da budu publikovani u toku doktorskih studija. Disertacija dr Ćirovića je bazirana na **četiri rada kategorije M21 ili M22 publikovana u toku doktorskih studija**, u kojima je **kandidat prvi autor**, sa kumulativnim **impakt faktorom 17.98**.

Disertacija je napisana na ukupno 78 strana i podeljena u 10 poglavlja. U skladu sa Pravilnikom koji se odnosi na ovakav tip disertacije, pored samih publikovanih radova na kojima se bazira ova disertacija (poglavlja III–VI/VII), disertacija sadrži i uvod (I poglavlje), zajedničku diskusiju (VIII poglavlje) i zaključke (IX poglavlje). Osim toga, zbirni ciljevi i organizacija istraživanja kao i same disertacije su prikazani u II poglavlju. Poglavlja III, IV, V i VI prikazuju radove proistekle iz teze, a koji su u celosti objavljeni, dok poglavlje VII sadrži preostali deo istraživanja koji je u pripremi za publikovanje. U X poglavlju su date zbirne reference cele disertacije. U disertaciji se nalazi ukupno 12 slika i 11 tabela. Doktorska disertacija sadrži i sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** su prezentovani podaci o tome koliki je rizik od frakture kod osoba sa dijabetesom. Iako je rizik kod osoba sa tipom 2 dijabetesa daleko manji nego kod osoba sa tipom 1, broj osoba koje imaju dijabetes tipa 2 je neuporedivo veći, te stoga povećan rizik od preloma kod osoba sa dijabetesom tipa 2 predstavlja veliki zdravstveni problem. U daljem tekstu uvoda, prezentovano je dosadašnje znanje o tome kako dijabetes tipa 2 utiče na različite nivoe strukture kosti (mikroarhitekturu, mehaničke karakteristike, stepen kalcifikacije, broj osteocita i drugo) i time povećava rizik od nastanka preloma.

**Ciljevi istraživanja** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja da li su kortikalna i trabekularna mikroarhitektura vrata femura pogoršane kod osoba sa tip 2 dijabetesom u poređenju sa kontrolnom grupom, kao i ispitivanja da li se broj osteocitnih lakuna i gustina osteona vrata femura razlikuju između osoba sa dijabetesom tipa 2 i kontrolne grupe, kao i da li se sastav koštanog matriksa vrata femura razlikuje između osoba sa dijabetesom tipa 2 i kontrolne grupe. Poslednja dva cilja su bila da se utvrdi da li se razlikuje mikrotvrdoća kortikalne i trabekularne kosti na vratu femura kod osoba sa dijabetesom tipa 2 u poređenju sa kontrolnom grupom; kao i ispitivanje mikroarhitektonskih i mikromehaničkih varijacija duž vrata femura kako bi se bolje razumela osnova regionalnih razlika u koštanoj fragilnosti. U ovom poglavlju je jasno prikazana i veza objavljenih radova sa ciljevima disertacije.

U poglavljima **III, IV, V i VI** su prikazani objavljeni radovi proistekli iz teze. Radovi su prikazani u identičnom obliku kako su i objavljeni u časopisima, uz jasno navođenje bibliografskih podataka objavljenih radova u skladu sa odgovarajućim ugovorima o prenosu autorskih prava sa izdavačima, kao i instrukcijama Pravilnika o doktorskim akademskim studijama na Univerzitetu u Beogradu–Medicinskom fakultetu. Poglavlje **VII** prikazuje deo istraživanja koji je u pripremi za publikovanje.

**Zajednička 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 153 reference.

U skladu sa **članom 28 Pravilnika o doktorskim akademskim studijama na Univerzitetu u Beogradu–Medicinskom fakultetu**, na kraju disertacije je navedena lista publikovanih

radova koji su izašli kao rezultat istraživanja u okviru doktorata, a u zahvalnici su navedeni svi koautori radova koji su proizašli iz ove doktorske disertacije, uz navođenje njihovog doprinosa.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

(poseban dokument)

## **C) Kratak opis postignutih rezultata**

Rezultati ove teze ukazuju da osobe sa dijabetesom tipa 2 koje nisu imale frakturu vrata butne kosti imaju lošiju mikroarhitekturu superolateralnog vrata femura. Preciznije rečeno, kortikalna kost superolateralnog vrata je bila poroznija i tanja u poređenju sa kontrolama. Međutim, nije bilo razlike u trabekularnoj mikroarhitekturi ni u jednom od dva objavljena rada ove teze na ovu temu. U drugom radu, autori su ispitivali mikroarhitekturu trabekula vrata femura koje se nalaze unutar glave butne kosti, ali osoba koje imaju dijabetes tipa 2 i koje su zadobile prelom vrata butne kosti. Štaviše autori su pokazali da osobe koje imaju makrovaskularne komplikacije imaju lošiju trabekularnu mikroarhitekturu vrata femura u poređenju sa osobama koje imaju dijabetesa ali nemaju vaskularnu komplikacije.

Rezultati koji se tiču merenja mikrotvrdoće, ukazuju na smanjenu mikrotvrdoću kortikalne i trabekularne kosti superolateralnog vrata femura. Takođe, mikrotvrdoća trabekula vrata femura koje se nalaze u glavi femura ispod epifizne linije je manja kod osoba sa dijabetesom. Broj osteocita, kako ukupan broj tako i broj kalcifikovanih i nekalcifikovanih osteocita se nije razlikovao kad je u pitanju ovaj region skriven unutar glave femura između osoba sa dijabetesom tipa 2 i kontrola. Već kad je u pitanju superolateralni vrat situacija je dosta kompleksnija. Naime autori opisuju da osobe sa dijabetesom imaju manji broj nekalcifikovanih osteocitnih lakuna u endokortikalnom i periostealnom regionu korteksa superolateralnog vrata femura, dok se broj mineralizovanih i ukupan broj osteocita nije razlikovao između grupa. Međutim procentualna zastupljenost mineralizovanih lakuna je bila veća kod osoba sa dijabetesom tipa 2 u oba ispitivana podregiona, endokortikalnom i periostealnom. Autori su takođe pokazali da dijabetes dovodi do poremećaja u mineralizaciji trabekularne kosti, čineći kost homogenijom, sa smanjim broj hipermineralizovanih zona u poređenju sa kontrolama.

Što se tiče kontrola, autori su se bavili ispitivanjem mikroarhitekture superolateralnog vrata femura i pokazali da je mikroarhitektura kortikalne kosti bazicervikalnog dela superolateralnog vrata kod muškaraca bolja u poređenju sa subkapitalnim delom superolateralnog vrata. Što se tiče ženskih kontrola, autori su se bavili detaljnijim ispitivanjem mikroarhitekture korteksa superolateralnog vrata i pokazali da subkapitalni deo superolateralnog vrata imaju najveći broj visoko poroznih delića (od 500 mikrometara) i/ili jako istanjenog korteksa u poređenju sa transcervikalnim a pogotovu sa bazicervikalnim

delom superolateralnog vrata, što delimično i objašnjava pojavu subkapitalnih i transcervikalnih preloma vrata femura češće nego bazicervikalnih.

#### **D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Da je ispitivanje uticaja dijabetesa na kost aktuelna tema govori i dosadašnja literatura. Studije koje se bave ispitivanjem koštane mikroarhitekture su česte, međutim pune limitacija. Koštana mikroarhitektura je često ispitivana koristećenjem perifernog kvantitativnog CT, međutim u fokusu ovih studija su distalni i ultra-distalni radijus i tibija (Samakkarnthai P et al. 2020; Nilsson AG et al. 2017), koji nisu tipično mesto preloma kod osoba sa dijabetesom (Viggers R et al. 2023). Naravno da postoje i studije koje su ispitivale koštanu mikroarhitekturu vrata femura ili proksimalnog femura, ali su ispitanici u tim slučajevima imali osteoartritis (Karim L et al 2018), koji i sam ima uticaja na mikroarhitekturu (Djuric M et al. 2013) ili je ispitivanje vršeno jako lošom rezolucijom (0.6 mm) (Osima M et al. 2017), te je stoga prava slika uticaja dijabetesa na mesto gde fraktura nastaje - superolateralni vrat femura (Zani L et al. 2015), nedostajala. Nanoidentacija, koja ispituje mikromehaničke osobine kosti i najsličnija je merenju mikrotvrdoće Vickers metodom, je bila predmet ispitivanje kombinovana sa perifernom kvantitativnom CT analizom, ali često sa rezultatima koji su jedni drugima u suprotnosti (Samakkarnthai P et al. 2020; Nilsson AG et al. 2017).

Pojedine studije koje su se bavile ispitivanjem stepena mineralizacije kosti kod osoba sa dijabetesom nisu imale kontrolnu grupu, osobe bez dijabetesa, te stoga nije bilo moguće ispitivati precizan uticaj dijabetesa na različite parametre mineralizacije (Misof BM et al. 2022). Ostale studije koje su se bavile ispitivanjem stepena mineralizacije ili uključile osobe sa dijabetesom tipa 1 (Dragoun Kolibová S et al. 2023) ili su ispitivale dijafizu femura (Wölfel EM et al. 2020), čiji se prelomi ređe dešavaju. Štaviše, broj mineralizovanih, nemineralizovanih osteocita, kao i ukupan broj osteocita, barem po našem saznanju niko nije ispitivao, ili takva ispitivanja nisu objavljena.

Što se tiče ispitivanja mikroarhitekture vrata femura kod osoba bez dijabetesa, sve dosadašnje studije su ispitivale samo jedno mesto unutar superolateralnog ili inferomedijalnog dela vrata femura (Chen H et al. 2010; Djuric M et al 2010). Stoga je jasno da je većina istraživača smatrala da je superolateralni vrat butne kosti uniformne mikroarhitekture.

#### **E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

**1. Cirovic A, Vujacic M, Petrovic B, Cirovic A, Zivkovic V, Nikolic S, Djonic D, Bascarevic Z, Djuric M, Milovanovic P.** Vascular complications in individuals with type 2 diabetes mellitus additionally increase the risk of femoral neck fractures due to deteriorated trabecular microarchitecture. *Calcif Tissue Int.* 2022;110(1):65-73. doi: 10.1007/s00223-021-00894-5. **M22, IF 4.333**

**2. Cirovic A, Jadzic J, Djukic D, Djonic D, Zivkovic V, Nikolic S, Djuric M, Milovanovic P.** Increased cortical porosity, reduced cortical thickness, and reduced trabecular and cortical microhardness of the superolateral femoral neck confer the increased hip fracture risk in

individuals with type 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2022;111(5):457-465. doi: 10.1007/s00223-022-01007-6 **M22, IF 4.333**

**3. Cirovic A, Cirovic A, Djonic D, Zivkovic V, Nikolic S, Djuric M, Milovanovic P.** Three-dimensional microstructural basis for differential occurrence of subcapital versus basicervical hip fractures in men. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(3):240-248. doi: 10.1007/s00223-020-00717-z. **M22, IF 4.333**

**4. Cirovic A, Cirovic A, Djukic D, Djonic D, Zivkovic V, Nikolic S, Djuric M, Milovanovic P.** Three-dimensional mapping of cortical porosity and thickness along the superolateral femoral neck in older women. *Sci Rep.* 2022;12(1):15544. doi: 10.1038/s41598-022-19866-2. **M21 IF 4.997**

**5. Cirovic A, Milovanovic P.** Mikroarhitekturni aspekti povećane koštane fragilnosti osoba sa dijabetesom tipa 2. *Medicinski podmladak* 2023; DOI 10.5937/mp75-44905. **M52**

#### **F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Ova teza je doprinela boljem razumevanju mehanizama uključenih u povećanje koštane fragilnosti kod osoba sa dijabetesom tipa 2 i time sa jedne strane otvorila put za nova istraživanja ali i pružila naučnu osnovu lekarima da razmotre postojanje naročito povećanog rizika od nastanka frakture vrata femura kod pacijenata sa dijabetesom i razvijenim vaskularnim komplikacijama. Drugim rečima, ova teza je doprinela daljoj stratifikaciji rizika od preloma, ali ne na osnovu epidemioloških podataka, već na osnovu neposrednih ispitivanja kosti. Boljim razumevanjem mikrostrukturne osnove povećane koštane fragilnosti, rezultati ove teze mogu doprineti daljem razvoju kako preventivnih tako i kurativnih strategija za pacijente sa dijabetesom tipa 2. Takođe, ova teza je doprinela boljem razumevanju češćeg nastanka subkapitalnih i transcervikalnih preloma, koji imaju drugačiji pristup i lečenje. Sve navedeno može biti iskorišćeno za izradu kako finansijskih tako i strateških projekcija.

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 adekvatna i 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 Aleksandra Ćirovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 26.09.2023.

Članovi Komisije:

Prof. dr Marija Đurić

---

Prof. dr Zoran Baščarević

---

Prof. dr Radmila Matijević

---

Mentor:

Prof. dr Petar Milovanović

---