

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16-GČ, imenovana je Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„ Uticaj terapije estroprogestagenima u menopauzi na insulinsku senzitivnost i metabolizam lipida “**

kandidata prim. mr sc. med. Gorana Čitlučanina, zaposlenog u Domu zdravlja “Voždovac” u Beogradu. Mentor je prof. dr Svetlana Vujović.

Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dimitra Kalimanovska Oštrić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Srđan Popović redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Zoran Hajduković, profesor Medicinskog fakulteta VMA

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

## **IZVEŠTAJ**

### **A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Gorana Čitlučanina napisana je na ukupno 142 strane i podeljena je na 7 poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 38 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, biografiju kandidata i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

**Uvod** obuhvata 31 stranu. U ovom poglavlju disertacije, najpre su iznete anatomske fiziološke karakteristike hipofize i ovarijuma uz opis značaja funkcije ovih endokrinih žlezda. Potom su jasno date biohemijske karakteristike polnih steroida, kao i vaskularni efekti estrogena. U daljem tekstu uvoda, autor na pregledan i jasan način daje karakteristike

menstrualnog ciklusa kod žena, uz definisanje entiteta menopauze i značajnih faza reproduktivnog starenja žene, uz poseban osvrt na menopauzu i kardiovaskularni rizik žena u menopauzi, kao i međugre hormonske terapije u menopauzi i kardiovaskularnog rizika.

U uvodu, jasno je dat koncept i definicija insulinske rezistencije, kao i uticaj genetskih i stečenih tj. faktora spoljašnje sredine na insulinsku rezistenciju. Potom je opisana veza gojaznosti, menopauze i insulinske rezistencije, kao i povezanost estrogena sa insulinskom rezistencijom. U uvodu, takođe je na jasan i pregledan način data definicija i biohemijske karakteristike lipoproteina, kao i savremena definicija i klasifikacija hiperlipoproteinemija. U ovom delu autor iznosi karakteristike promena lipoproteina tokom života žene sa posebnim osvrtom na vezu lipoproteina i koronarnog rizika kod žena. U daljem tekstu uvoda, iznet je detaljan opis uticaja polnih steroida na metabolizam lipida i posebno uticaj hormonske terapije u menopauzi (HTM) na lipidni status, a potom su dati modaliteti i mogućnosti primene HTM.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja uticaja terapije estroprogestagenima na insulinsku senzitivnost žena u menopauzi, ispitivanja uticaja terapije estroprogestagenima na metabolizam lipida žena u menopauzi i ispitivanja postojanja moguće razlike uticaja estroprogestagena na insulinsku senzitivnost i metabolizam lipida zavisno od načina (puta) primene estroprogestagena.

U poglavlju **Materijal i metode** je navedeno da se radi o Retrospektivnoj Kliničkoj Interventnoj kontrolisanoj studiji paralelnih grupa, sprovedenoj u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog cetra Srbije u periodu od 1996. god. do 2010. god. Potom su dati kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz istraživanja, na osnovu kojih je i formirana ispitivana grupa od 64 žene u menopauzi koje su, tokom ispitivanja koristile HTM, i to oralnim, parenteralnim i transdermalnim putem. Naglašeno je da je pri uključivanju ispitanica reprezentativnost uzorka ostvarena uz poštovanje statističkih principa, koji podrazumevaju: nivo pouzdanosti, varijabilnost i maksimalno dozvoljenu grešku, a s druge strane neophodnih za donošenje odgovarajućih zaključaka. U ovom delu autor je posebno naglasio da je studija bila sprovedena uz potpuno poštovanje Helsinške povelje o ljudskim pravima. Pre uključivanja u studiju, sve ispitanice su bile obavestene o trajanju, cilju i načinu izvođenja studije, nakon čega su u studiju uključene samo one ispitanice koji su dobrovoljno pristale na učešće. Takođe, naglašeno je da su kod svih ispitanica praćeni antropometrijski parametri, parametri insulinske senzitivnosti i parametri lipidnog statusa, kao i steroidni i

hipofizni hormoni, i da su navedeni parametri urađeni pre uključivanja HTM, tokom 6 meseci primene HTM (prva kontrola) i tokom 2-5 godina primene HTM (druga kontrola), a da su dobijeni podaci obrađeni adekvatnim deskriptivnim i analitičkim statističkim metodama.

U poglavlju **Rezultati**, koji su detaljno i pregledno prikazani u 38 tabela, uz jasan i detaljan opis, autor je prikazao rezultate studije.

U poglavlju **Diskusija** autor je na sistematičan, sveobuhvatan, naučno opravdan i kritički način uporedio rezultate ove studije sa rezultatima drugih autora. Sama diskusija je napisana na adekvatan i naučno prihvatljiv način što podrazumeva da je potkrepljena savremenom naučno-stručnom literaturom.

U poglavlju **Zaključci**, autor je u skladu sa dobijenim rezultatima i postavljenim ciljevima rada izveo 31 zaključak, a koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 268 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Insulinska rezistencija se povećavala sa dužinom amenoroičnog perioda. Pri parenteralnoj HTM statistički značajno su padale vrednosti glikemije i insulinemije u odnosu na period pre HTM. Statistički značajan pad vrednosti AUC-insulinemija zabeležen je na sva tri terapijska puta primene HTM tokom 2-5 godina ali ne i tokom 6 meseci primene HTM. Parenteralni put HTM doveo je do statistički značajnog pada vrednosti HOMA-IR i porasta Matsuda index-a tokom primene HTM u odnosu na period pre HTM. Vrednosti HOMA IR statistički značajno rastu sa porastom FSH a opadaju sa porastom vrednosti estradiola nezavisno od puta primene HTM. Sa porastom vrednosti estradiola statistički značajno raste vrednost Matsuda index-a. Površina ispod krive insulinemija (AUC insulinemija) statistički značajno raste sa porastom vrednosti FSH i DHEAS a opada s porastom vrednosti estradiola i SHBG, bez obzira na put primene HTM. Sa povećanjem dužine amenoroičnog perioda statistički značajno padaju vrednosti Apo-A. Oralni i parenteralni put HTM, tokom 2-5 godina primene, statistički značajno povećavaju vrednosti Apo-A. Duža primena (2-5 godina) oralnih estroprogestagena statistički značajno povećava vrednosti HDL. U svim terapijskim rutama, tokom 2-5 godina primene HTM, zabeležen je statistički značajan pad Apo-B. Sa dužom transdermalnom

primenom HTM postižu se statistički značajno niže vrednosti TG u odnosu na oralni put primene. Nezavisno od puta primene HTM, vrednosti LDL statistički značano rastu sa porastom vrednosti FSH, a opadaju sa porastom vrednosti estradiola i SHBG. Sa porastom estradiola značajno rastu vrednosti Apo-A i HDL a opada Apo-B, bez obzira na put primene HTM.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Tokom primene HTM došlo je do statistički značajnog smanjenja vrednosti FSH i to već tokom prvih 6 meseci primene HTM što se održavalo i tokom 2-5 godina primene HTM, što pak ukazuje da nakon primenjene supstitucije estrogenom dolazi do ponovne aktivacije povratne sprege i posledične inhibicije FSH produkcije od strane hipofize. U literaturi, iz studija animalnih i humanih modela, dobro je poznato da estrogen u niskim dozama utiče na sekretorni profil kod žena, inhibicijom hipotalamusne sekrecije GnRH (Gill S. 2002., Welt CK 2003.), međutim, direktnu target hipofiznu tačku, negativne povratne sprege estrogena je znatno teže dokazati.

Rezultati ove studije su pokazali, da tokom perioda praćenja primene HTM, vrednosti estradiola kontinuirano rastu, na sva tri terapijska puta primene HTM. Statistički značajno više vrednosti, u odnosu na inicijalne, beleže se već tokom 6 meseci primene, a održavaju i tokom 2-5 godina. Treba naglasiti da statistički značajan porast estradiola nije zavisio od puta primene HTM. U literaturi se navodi da među brojnim pozitivnim efektima, svakako možemo navesti da: estrogen štiti nervne ćelije od inflamacijskih procesa, kao i da utiče na osetljivost na bol i pamćenje, estrogen štiti mišićne ćelije tokom uticaja stresora na srce, estrogen prevenira nastanak arterijskog aterosklerotskog plaka, reguliše telesne masti i distribuciju masnog tkiva, reguliše rast i razvoj dojki kao i kostiju i sprečava nastanak osteoporoze, estrogen smanjuje oštećenja skeletnih mišića i inflamacijske procese u njima, i na kraju najšire pozant efekt estrogena u procesu sazrevanja jajne ćelije. (Morselli E, 2017.).

U studiji su vrednosti HOMA IR bile u porastu sa rastom FSH, a opadale sa porastom vrednosti estradiola, dok je Matsuda index rastao sa porastom vrednosti estradiola. Površina ispod krive insulinemija (AUC insulinemija) je rasla sa porastom vrednosti FSH i DHEAS a opadala s porastom vrednosti estradiola i SHBG. Matsui S i sar. pretpostavljaju da estrogen štiti od nastanka insulinske rezistencije, kao i da je uticaj testosterona na insulinsku rezistenciju slab u prisustvu određenih nivoa estrogena, kao što je to u premenopauzi. Ovo istraživanje nije pokazalo vezu između nivoa estradiola i HOMA-IR, tokom, a ni nakon 12

meseci primene HTM. Nalazi ove studije su pokazali i da je nivo SHBG inverzno korelirao sa HOMA-IR kod premenopauzalnih i žena u menopauzi, ali ne i kod onih koje su bile na HTM, te bi SHBG mogao biti ključni faktor povezan sa insulinskom rezistencijom, a koji je nezavisan od nivoa estradiola i testosterona (Matsui S., 2013.)

Rezultati stuje su pokazali da sa povećanjem dužine amenoroičnog perioda dolazi do statistički značajnog smanjenja vrednosti Apo-A. U tom smislu, najviše vrednosti Apo-A zabeležene su u grupi ispitanica čiji je amenoroični period bio najkraći, tj. 2 i manje godina dok su najniže vrednosti zabeležene kod ispitanica kod kojih je amenoroični period, pre uvođenja HTM, bio najduži tj. 6-10 godina. Isti trend pokazuju i vrednosti HDL holestreola, međutim ova razlika nije bila i statistički značajna. S druge strane, zapaža se da su najniže vrednosti LDL i Apo-B bile u grupi ispitanica sa najkraćim periodom amenoreje do uvođenja HTM, ali bez statističke značajnosti u poređenju sa vrednostima u periodima 3-5 i 6-10 godina. Nalazi Danske studije pokazuju da uvođenje HTM odmah po ulasku žena u menopauzu, značajno smanjuje rizik za nastanak infarkta miokarda ili srčane insuficijencije, jer već posle 6 meseci od poslednje menstruacije rastu TG, HOL i LDL (Jensen J, 1990., R. J. Baber, 2016).

Estroprogestagenska HTM, u svakom od puteva primene, dovela je do smanjenja vrednosti Lp(a) i posle 6 meseci i tokom 2-5 godina, ali bez statističke značajnosti. Takođe, rezultati studije pokazali su da vrednosti LDL holesterola, statistički značajno rastu sa porastom vrednosti FSH, a opadaju sa porastom vrednosti estradiola i SHBG. Vrednosti HDL holesterola rastu sa porastom vrednosti estradiola, dok, vrednost triglicerida rastu sa porastom vrednosti TSH. Vrednosti Apo-A lipoproteina rastu sa porastom vrednosti estradiola, dok opadaju sa porastom vrednosti DHEAS. S druge strane, vrednosti Apo B lipoproteina rastu sa poratom vrednosti FSH i DHEAS a opadaju sa porastom vrednosti estradiola. Takođe, značajno je navesti da su rezultati studije pokazali da vrednosti Apo-A statistički značajno opadaju sa porastom dužine trajanja amenoroičnog perioda.

Analiza ukupno 248 studija publikovanih u periodu od 1974-2000 dala je podatke za 42 različita HST režima. Svi režimi samo sa estrogenom povećali su HDL, a snizili LDL i HOL. Oralni estrogene povećali su trigliceride. Transdermalni estradiol-17-beta snizio je trigliceride. Progesterageni su imali malog uticaja na estrogenom indukovanu redukciju LDL i ukupnog hoesterola. Estrogenom indukovano povećanje HDL i triglicerida, pratili su različiti efekti progesteragena zavisni od tipa (Godsland IF, 2001.)

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

*Čitlučanin G*, Ivović M, Tančić-Gajić M, Canović F, Stojanović M, Marina Lj, Arizanović Z, Đogo A, Vujović S. The Effect Of Estroprogestagen Therapy On Lipid Status In Menopause Depending On The Drug Administration Route. VSP, 2018 OnLine-First April (00): 80-80 available on <http://doiserbia.nb.rs/issue.aspx?issueid=3045> ; [doi.org/10.2298/VSP170318080](https://doi.org/10.2298/VSP170318080) (in press)

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

Doktorska disertacija „Uticaj terapije estroprogestagenima u menopauzi na insulinsku senzitivnost i metabolizam lipida “ dr Gorana Čitlučanina, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju problema primene hormonske terapije u menopauzi i njenog uticaja na insulinsku senzitivnost i lipidni status žena u menopauzi. Naime, još uvek se u svetu vodi naučna polemika o ovom problemu, te slaganja i neslaganja koja i dalje postoje u samoj literaturi, pa i sa nekim rezultatima ove studije, suštinski su značajan doprinos rasvetljavanju ove problematike i ukazuju na svu njenu kompleksnost, a dobijeni rezultati u studiji daju naučni doprinos daljem razjašnjenju ovog vrlo aktuelnog problema struke i nauke širom sveta. Studija je pokazala da HTM uvedena na vreme može imati značajne efekte na redukciju kardiovaskularnog rizika kod žena u menopauzi.

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 Gorana Čitlučanina i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 27.06.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dimitra Kalimanovska Oštrić

---

Prof. dr Srđan Popović

---

Prof. dr Zoran Hajduković, MF VMA

---

Mentor:

Prof. dr Svetlana Vujović

---