

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 3.11.2014. godine, broj 4600/11, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Odnos poreme aja insulinske rezistencije i sekrecije kod gojaznih adolescenata sa visokim rizikom za tip 2 dijabetesa“**

kandidata mr dr Vere Zdravkovi , zaposlene na Medicinskom fakultetu u Beogradu kao asistent na katedri za pedijatriju i na Univerzitetsoj de joj klinici. Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Nebojša Lali .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Silvija Saji , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof.dr Aleksandra Joti , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Miroslava Zamaklar, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicnskog fakulteta slede i

## IZVEŠTAJ

### **A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija mr sci Vere Zdravkovi napisana je na 125 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, hipoteza, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 56 priloga. Doktorska disertacija sadrži

sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisan problem gojaznosti i insulinske rezistencije i opisan njegov značaj u razvoju tipa 2 dijabetesa. Navedeni su patofiziološki procesi u nastanku insulinske rezistencije sa posebnim osvrtom na faktore rizika kao što su pubertet, lučenje hormona rasta i spolnih hormona. Detaljno je opisana patogeneza pedijabetesa uz poseban naglasak uloge kontinuiranog i progresivnog pada insulinske senzitivnosti i sekrecije. Pojašnjen je mehanizam gubitka fiziološkog balansa između insulinske osetljivosti i insulinske sekrecije kao ključni patofiziološki faktor neophodan za razvoj poremećaja tolerancije glukoze i tipa 2 dijabetesa.

Dat je dosadašnji pregled literature o mogućnostima za dijagnozu i prevenciju predijabetesa kod dece i adolescenata. Opisane su mere za procenu insulinske rezistencije i sekrecije insulina sa posebnim osvrtom na njihov značaj u dijagnostici predijabetesa. Razmatrana je problematika vezana za njihovo izvođenje kao i primenljivost u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

**Ciljevi rada** su u ovom radu precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju nivoa i odnosa insulinske rezistencije i insulinske sekrecije kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj Tip 2 dijabetesa (T2D). Jedan od ciljeva rada je i analiza statusa glikozne tolerancije kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D. Kao cilj rada navedena je i analiza kliničkih parametara, kao što su indeks telesne mase, obim struka, stadijum puberteta, arterijski krvni pritisak kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D i njihov odnos prema statusu glikozne tolerancije kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je ispitivanje rađeno na Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu. U prvom delu ovog poglavlja detaljno je opisan izbor bolesnika sa jasno definisanim kriterijumima za uključivanje i isključivanje. Navedeni su traženi podaci iz anamneze i kliničkog pregleda, kao i dodatna ispitivanja. Pacijenti su podeljeni u grupe u odnosu na stepen gojaznosti, na umereno gojazne i ekstremno gojazne. Treću grupu ispitanika je činila kontrolna

grupa normalno uhranjenih pacijenata. Precizno su objašnjene metode korišćene za procenu insulinske sekrecije i senzitivnosti dobijene analizom oralnog i intravenskog testa opterećenja glukozom. Ispitivanje je sprovedeno u skladu sa etičkim principima i smernicama za klinička istraživanja u pedijatrijskoj populaciji. Dat je opis korišćenih statističkih metoda obrade podataka, adekvatnih za ovu vrstu istraživanja.

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

Prvo su izneti podaci koji se odnose na demografske karakteristike bolesnika: uzrast i pol, podaci o porođajnoj telesnoj masi, dužini dojenja, porođajnoj anamnezi i po etku gojaznosti. Potom slede osnovni klinički podaci i laboratorijske karakteristike: ITM, obim struka, stadijum puberteta, krvni pritisak, lipidni status, hepatogram.

Posebno su izdvojeni rezultati koji se odnose na insulinsku senzitivnost i sekreciju insulina za 3 grupe bolesnika, umereno gojazne, ekstremno gojazne i normalno uhranjene pacijente.

Treću u celinu su podaci koji prikazuju status glukozne tolerancije gojaznih pacijenata. Analizirani su faktori rizika koji bi mogli imati potencijalni uticaj, kao što su pol, uzrast, indeks telesne mase, porođajna anamneza. Razmatrani su potencijalni prediktivni faktori koji bi mogli poboljšati strategiju skrininga predijabetesa kod dece.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, kandidatkinja na detaljan i sveobuhvatan način povezala svoje rezultate iznete u disertaciji sa literaturnim podacima. Podaci ovog istraživanja su poređeni sa objavljenim podacima i iznesene su pretpostavke o njihovom značenju za nastanak i razvoj predijabetesa i njegovu dalju progresiju u tip 2 dijabetesa.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Kandidatkinja je iz svojih rezultata izvela jasne i nedvosmislene zaključke koji glase:

1. Kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj tipa 2 dijabetesa (T2D) postoji povišen nivo insulinske rezistencije
2. Kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D postoji smanjena sekrecija insulina

2. Kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D postoji poremećaj odnosa insulinske rezistencije i insulinske sekrecije
3. Procenat poremećaja glikozne tolerancije kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D je iznosio 13.2%.
4. Zapažen je visok procenat predijabetesa (37.5%) u grupi gojazne dece
5. Nisu detektovani pacijenti sa tipom 2 dijabetesa u našoj grupi pacijenata
6. Grupa ekstremno gojaznih adolescenata je ranije postala gojazna u odnosu na grupu umereno gojaznih, a u značajno većem broju ispitanika je gojaznost postala pre četvrte godine života
7. Potvrđena je dobra korelacija između indeksa telesne mase i obima struka i u našoj grupi ispitanika
8. Krvni pritisak je bio viši kod gojazne dece u odnosu na normalno uhranjenu dece, ali to nije dostiglo statističku značajnost
9. U grupi gojazne ekstremno gojazne dece je detektovan i poremećaj lipidnog statusa (povišen nivo triglicerida i snižen nivo HDL) u odnosu na grupu umereno gojazne i normalno uhranjene dece
10. Steatoza jetre (procenjivana preko nivoa AST) je bila značajno viši kod gojazne dece u poređenju sa normalno uhranjenom decom. Veći i procenat ekstremno gojazne dece je imao patološke vrednosti AST u odnosu na umereno gojaznu decu.
11. U grupi ekstremno gojazne dece nivo insulinske senzitivnosti je značajno niži u odnosu na umereno gojazne i normalno uhranjene pacijente
12. U grupi ekstremno gojazne dece nivo insulinske sekrecije je značajno niži u odnosu na umereno gojazne i normalno uhranjene pacijente

Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 146 referenci.

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

U prvom delu su prikazane karakteristike ispitivanih bolesnika.

U istraživanju je u estvovalo ukupno 102 pacijenta: 85 gojaznih pacijenata i 17 normalno uhranjenih ispitanika. 60 ispitanika je bilo muškog pola, a 42 ženskog. Uzrast ispitanika je bio u rasponu od 7.4-18.3 godine. Polovina pacijenata je bila u ranom stadijumu puberteta i nije postojala razlika me u grupama u odnosu na stadijum puberteta.

Pacijenti su podeljeni u tri grupe prema stadijumu gojaznosti u skladu sa dizajnom studije.

Grupa umereno gojazne dece: 24 dece muškog i 20 dece ženskog pola, uzrasta od 7 do 18 godina. Prose an indeks telesne mase je bio 29.3 kg/m<sup>2</sup>. HOMA indeks u ovoj grupi je bio 3.7.

Grupa ekstremno gojazne dece: 26 dece muškog i 25 dece ženskog pola, uzrasta od 8-18 godina. Prose an indeks telesne mase je bio 36.1 kg/m<sup>2</sup>. HOMA indeks je bio 5.4.

Grupa normalno uhranjene dece: 10 dece muškog i 7 ženskog pola, uzrasta od 11-17.8 godina. Prose an indeks telesne mase je bio 21.9 kg/m<sup>2</sup>. HOMA indeks u ovoj grupi ispitanika je bio 1.7.

Nivoi triglicerida su bili zna ajno viši u grupi gojaznih pacijenata u odnosu na kontrolnu grupu. Gojazni pacijenti su imali zna ajno niži nivo HDL holesterola nego normalno uhranjeni pacijenti, a zna ajno eš e patološke vrednosti su postojale u grupi ekstremno gojaznih pacijenata u odnosu na umereno gojazne pacijente. AST i CRP su bili zna ajno viši u grupi ekstremno gojazne dece u odnosu na umereno gojaznu i normalno uhranjenu decu.

Ovo istraživanje je pokazalo je da je insulinska rezistencija, procenjena kao HOMA indeks i FGIR bila zna ajno viša u grupi ekstremno gojaznih pacijenata u odnosu na umereno gojazne i normalno uhranjene pacijente. Analizom prose nih vrednosti glikemija tokom oralnog testa optere enja glukozom (oGTT) nije prona ena razlika me u grupama. Me utim, analiza

prose njih nivoa insulina tokom oGTT-a je pokazala značajno više vrednosti insulina u svim uzorcima u grupi gojazne dece.

Insulinska senzitivnost je procenjivana kao WBISI, Quicki i HOMA S index. Sve mere su pokazale nižu insulinsku senzitivnost kod ekstremno gojaznih adolescenata u odnosu na umereno gojazne i normalno uhranjene pacijente.

Insulinska sekrecija je procenjivana preko dispozicionog indeksa i prve faze insulinskog odgovora tokom inravenskog testa opterećenja glukozom. Obe ove metode su potvrdile da kod ekstremno gojaznih adolescenata postoji snižena insulinska sekrecija. Na taj način je potvrđena pretpostavka da je rizik za tip 2 dijabetesa veći i kod ekstremno gojaznih adolescenata.

U drugom delu je analiziran status glukozne tolerancije kod gojaznih pacijenata. Izolovana oštećena glikemiju našte (OGN) je postojala kod 13.9%, poremećaj tolerancije glukoze (PTG) kod 20.8% i kombinovani poremećaj kod samo 2.8% gojaznih pacijenata. Kod nijednog pacijenta nije dijagnostikovano dijabetes. Svi pacijenti u kontrolnoj grupi su imali normalnu toleranciju glukoze.

U poređenju sa grupom sa normalnom tolerancijom glukoze, grupa pacijenata kod koje je dijagnostikovano predijabetes je imala značajno nižu insulinsku senzitivnost i sekreciju insulina.

Navedeni podaci mogu biti od kliničkog značaja za raniju prevenciju tipa 2 dijabetesa kod dece.

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

U literaturi postoje brojni izveštaji o vešoj uestalosti insulinske rezistencije i predijabetesa kod gojaznih adolescenata ženskog pola. I u našoj grupi pacijenata sa predijabetesom, ženski pol je bio nešto zastupljen. Ti pacijenti su bili stariji i u kasnijem stadijumu puberteta što je u

skladu sa radovima koji govore o povećanju insulinske rezistencije tokom puberteta (*Moran i sar, 1999 ; Amiel i sar, 1986*). U ovom istraživanju, prevalenca insulinske rezistencije izražena kao patološke vrednosti HOMA-IR ili QUICKI nivoa se povećavala u toku tranzicije od stadijuma Tanner I do IV-V, sa najvećom prevalencom u kasnijim stadijumima puberteta, što je većeno u radovima drugih autora (*Goran i sar 2001*). Efekat koji povećanje indeksa telesne mase tokom progresije kroz pubertet ima na smanjenje insulinske senzitivnosti u kasnim stadijumima puberteta je potvrđen značajnom asocijacijom između skora standardne devijacije indeksa telesne mase i pokazatelja insulinske senzitivnosti. Ovi rezultati su u saglasnosti sa nalazima drugih autora (*Caprio i sar, 1989*).

Jedan od pokazatelja funkcije beta ćelije pankreasa je i HOMA-%B indeks. U ovom radu nije pokazana značajna razlika u HOMA-%B indeksu između grupe pacijenata koja je imala normalnu toleranciju glukoze i izmenjenu toleranciju glukoze. Ti podaci najverovatnije govore u prilog tome da kod dece sa poremećajem tolerancije glukoze postoji relativno očuvana funkcija beta ćelije, a da tek potpuni poremećaj funkcije beta ćelije dovodi do ispoljavanja kliničke slike tipa 2 dijabetesa. Ovi rezultati su u saglasnosti sa nalazima drugih autora (*Shalitin i sar, 2005*)

U ovoj disertaciji nije pronađena značajna razlika u indeksu telesne mase između gojazne dece sa normalnom i poremećenom tolerancijom glukoze, što sugeriše da gojaznost sama po sebi nije jedini neophodni faktor za poremećaj glikoregulacije. Ovi nalazi su u suprotnosti sa rezultatima Sinha autora (*Sinha i sar, 2002*). Razlog za ovakve rezultate može biti činjenica da je većina pacijenata u ovom istraživanju bila veoma gojazna sa visokim prosečnim indeksom telesne mase.

Prevalenca od 13.5% dece sa poremećajem tolerancije glukoze u ovom radu je znatno veća od one koja se opisuje u zemljama Evrope (*Wiegand i sar 2005; Keiss i sar, 2003*), ali manja nego u radovima iz Amerike (*Sinha i sar 2002, May i sar 2012*). Sinha i saradnici su objavili prevalencu poremećaja tolerancije glukoze od 21- 25% i prevalencu tipa 2 dijabetesa od 4% (*Sinha i sar, 2002*). Učestalost je bila veća kod Hispano Amerikanaca (23%) i ljudi crne rase (33%) nego kod onih bele rase (19.6%). Ova razlika se može objasniti razlikama u

životnim stilovima ove tri populacije dece. Kao limitiraju i faktor ovog ispitivanja je navedeno da se rezultati ovog istraživanja ne mogu ekstrapolirati na prevalencu predijabetesa u celoj Srbiji, jer je populacija pacijenata visoko selektovana grupa gojaznih pacijenata upu enih u UniverzitetSKU de ju kliniku.

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

- 1. Vera Zdravkovi** , Silvija Saji , Jadranka Mitrovi , Igor Stefanovi , Polina Pavi evi , Dimitrije Nikoli , Jovana Dimi , Nebojša M. Lali . The diagnosis of prediabetes in adolescents. J Med Biochem 2015; 34: 38–45
2. Dimi J., **Zdravkovi V.**, Ješi M., Boji V., Lešovi S., Saji S. Type 2 diabetes in children- case report. *8th Serbian Congress on Diabetes with an International participation*, Belgrade, Serbia 2013. Abstracts pp. 58
3. **Zdravkovic V**, Daneman D, Hamilton J. Presentation and Course of Type 2 Diabetes in Youth in a Large Multiethnic City. *Diabetic medicine*, 2004;21(10):1144-8.
4. **Vera Zdravkovic**, Denis Daneman, Jill Hamilton: Presentation and Clinical Course of Type 2 Diabetes (T2DM) in Childhood. *Diabetes*. 2003, 52; Suppl 1, A 405, 1759-P
5. Jill Hamilton, Elizabeth Cummings, **Vera Zdravkovic**, Etienne Sochett, Diane Finegood, Denis Daneman: Measurement of Insulin Sensitivity in Adolescents with Type 1 Diabetes Using the Insulin Modified FSIVGTT. *Pediatric Research* 2001; 49 (6), 95A

#### **E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Odnos poreme aja insulinske rezistencije i sekrecije kod gojaznih adolescenata sa visokim rizikom za tip 2 dijabetesa**“ dr Vere Zdravkovi predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju mehanizama koji u estvuju u patogenezi predijabetesa kod dece. Ovo istraživanje ukazuje na nove aspekte problema



insulinske rezistencije kod gojaznih adolescenata. Pažljivo su evaluirani podaci dobijeni analizom isulinske senzitivnosti i sekrecije kod ove grupe dece i pružene su smernice za dalje istraživanje. Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u razvijanju strategije prevencije gojaznosti i predijabetesa.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Vere Zdravkovi i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.12.2014.

Mentor:

Prof. dr Nebojša Lali

---

lanovi Komisije:

Prof. dr Silvija Saji

---

Prof. dr Aleksandra Joti

---

Prof. dr Miroslava Zamaklar

---