

NAUOM VE U  
MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Veća za specijalisti ku nastavu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu održanoj 13. juna 2016. godine izabrana je komisija u sastavu: Prof. dr Aleksandra Joti, predsednik, Prof. dr Elka Stefanova i Prof. dr Miroslava Zamaklar, za ocenu završene doktorske disertacije „Analiza uticaja insulinske rezistencije i metaboli kih determinanti na kognitivnu disfunkciju u blagom kognitivnom poremećaju i Alchajmerovoj bolesti“ kandidata mr sci. med. dr Marije Mačević .

lanovi Komisije su detaljno proučili i priloženu doktorsku disertaciju i podnose Veću za naukoistraživački rad Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći :

I Z V E Š T A J

**A. Prikaz slućaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija kandidata mr sci. med. dr Marije Mačević „Analiza uticaja insulinske rezistencije i metaboli kih determinanti na kognitivnu disfunkciju u blagom kognitivnom poremećaju i Alchajmerovoj bolesti“ napisan je na 123 strane teksta ukljućujući i literaturu i sadrži 30 priloga, od toga 14 tabela i 16 grafikona. Rad je podeljen u sledeća poglavlja: Uvod, Cilj rada, Metode, Rezultati, Diskusija, Zakljućci i Literatura. Takoće, postoji i sažetak rada na srpskom i engleskom jeziku.

Doktorska disertacija mr sci. med. dr Marije Mačević rezultat je rada kandidata na ispitivanju uticaja insulinske senzitivnosti i insulinske sekrecije na ispoljavanje razlićitog stepena kognitivne disfunkcije, blagog kognitivnog poremećaja (BKP) i Alchajmerove bolesti (AB). Ispitivanja u okviru ove disertacije zasnovana su na prethodnim saznanjima da osobe obolele od AB imaju snižen nivo insulinske senzitivnosti i viši nivo insulinemije u bazalnim uslovima u porećenju sa zdravim ispitanicima odgovarajuće starosne dobi, kao i da snižena insulinska senzitivnost, odnosno insulinska rezistencija per se može uticati na povećanje rizika za nastanak kognitivne disfunkcije. Istovremeno pokazano je da postojanje periferne hiperinsulinemije može uticati i na promenu nivoa insulina u cerebrospinalnoj tećnosti (CSF). U tom smislu, u radu je u bolesnika sa AD analizirana povezanost stanja insulinske senzitivnosti i kapaciteta insulinske sekrecije sa promenama u nivou insulina u CSF .

Osnovna karakteristika ove doktorske disertacije je da je kandidat ovladao najnovijim saznanjima o ulozi i znaćaju insulinske senzitivnosti i stanja insulinske sekrecije u patogenezi BKP i AB. Savremenim metodoloćkim pristupima odrećeni su nivoi insulinske senzitivnosti i rane faze insulinske sekrecije, nivoi insulina u serumu i CSF u bolesnika sa BKP i AB, kao i analizirana njihova povezanost sa poremećajima metabolizma lipoproteina, adiponektina, stepenom ukupne gojaznosti, telesnim sastavom i rasporedom masnog tkiva. Dobijeni rezultati ove doktorske disertacije prućaju osnovu za dalja izućavanja prvenstveno poremećaja odnosa insulinske sekrecije i senzitivnosti, i metaboli kih determinanti, a u cilju njihove primene u predikciji nastanka i razvoja kognitivne deterioracije.

U poglavlju **Uvod**, pregledno su navedeni podaci drugih autora koji predstavljaju osnovu za ispitivanja u okviru ove doktorske disertacije.

Posle uvodnih napomena o celini problema, u prvom podpoglavlju Uvoda su jasno su izloženi epidemiološki podaci o dijabetesu i demenciji, odnosno povezanosti tipa 2 dijabetesa (T2D) i kognitivne disfunkcije.

U drugom podpoglavlju Uvoda, vrlo iscrpno navedeni molekularni mehanizmi AB, odnosno specifične histološke karakteristike AB kao i mehanizmi neurodegeneracije.

U trećem podpoglavlju Uvoda vrlo sistematizovano su izloženi patogenetski mehanizmi periferne insulinske rezistencije i kompenzatorne hiperinsulinemije i pojave kognitivnog opadanja. Istovremeno, prikazana je i uloga insulina i insulinskog receptora u centralnom energetsom metabolizmu, odnosno, patofiziološki mehanizmi koji dovode do kognitivne disfunkcije u bolesnika sa BKP i AB. Navedeni su i drugi poznati metabolički faktori rizika za razvoj kognitivnog slabljenja.

U četvrtom podpoglavlju Uvoda, na vrlo dokumentovan i pregledan način su izložena najnovija saznanja o metabolizmu lipoproteina u BKP i AB, u smislu utvrđivanja lipidnog statusa u ovih bolesnika, kao i na načinu metabolisanja lipida u mozgu obolelih od kognitivne disfunkcije.

U poslednjem delu Uvoda vrlo iscrpno i sistematizovano su navedena najnovija saznanja o uticaju gojaznosti, telesnog sastava i rasporedu masnog tkiva na razvoj i progresiju kognitivne disfunkcije, sa posebnim osvrtom na povezanost gojaznosti, polne propadnosti i rizika za razvoj demencije. Istovremeno, prikazan je i uticaj masnog tkiva, odnosno adiponektina i njihova funkcija u održavanju sveukupne energetske homeostaze, kao i rizika za ispoljavanje BKP i AB.

Na osnovu podataka detaljno opisanih u Uvodu, formulisan je cilj rada u ovoj doktorskoj disertaciji, naveden u odgovarajućem poglavlju. Polazeći od saznanja da uticaj snižene insulinske senzitivnosti i sekrecije na ispoljavanje kognitivne disfunkcije još uvek nije razjašnjena, u radu je analizirana povezanost nivoa insulinske senzitivnosti i kapaciteta insulinske sekrecije sa nivoom insulina u cerebrospinalnoj tečnosti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom. Istovremeno, analizirana je i povezanost promene insulinske rezistencije i kapaciteta insulinske sekrecije u ovih bolesnika sa poremećajima metabolizma lipida, adiponektina, a i stepenom ukupne gojaznosti, telesnim sastavom i rasporedom masnog tkiva.

U poglavlju **Cilj rada** takođe su zatim izloženi istraživački zadaci koji su obuhvatili sledeća ispitivanja:

1. analizirati promenu nivoa insulinske senzitivnosti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB;
2. analizirati promenu kapaciteta insulinske sekrecije u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB;
3. analizirati povezanost promene nivoa insulinske senzitivnosti, kao i kapaciteta insulinske sekrecije i promene nivoa adiponektina u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom u BKP i AB;
4. analizirati povezanost promene nivoa insulinske senzitivnosti i kapaciteta insulinske sekrecije i insulina u cerebrospinalnoj tečnosti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom u BKP i AB;
5. analizirati povezanost promene insulinske senzitivnosti, kao i kapaciteta insulinske sekrecije i promene vrednosti lipidnih parametara u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB;

6. ispitati povezanost promene insulinske senzitivnosti i kapaciteta insulinske sekrecije i promene stepena ukupne gojaznosti, telesnog sastava i rasporeda masnog tkiva u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB;
7. analizirati uticaj promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije, nivoa insulina u cerebrospinalnoj te nosti i metaboli kih parametara na pojavu kognitivne disfunkcije.

Saglasno cilju rada i izvedenim zadacima, u ovoj doktorskoj disertaciji je primenjen veliki broj slozenih istraživa kih pristupa, detaljno objašnjenih u poglavlju **Metode**.

Radi sprovo enja istraživanja u okviru ove doktorske disertacije u ispitivanje je uklju eno 143 pacijenta, oba pola, starosti 60-90 godina: 62 ispitanika sa Alchajmerovom boleš u (AB), 41 ispitanik sa blagim kognitivnim poreme ajem (BKP) (*grupa B*), 40 zdravi ispitanik sa o uvanim kognitivnim statusom, što ini reprezentativan uzorak za sprovedena ispitivanja. Izbor ispitanika je detaljno objašnjen u poglavlju Metode, vršen je vrlo precizno prema postavljenim zadacima istraživanja, a kriterijumi uklju ivanja u studiju odgovaraju u potpunosti istraživanjima u drugim studijama ovoj oblasti, a u skladu sa poštovanjem eti kih principa.

Utvr ivanje dijagnoze i stepena progresije BKP i AB, kao i uzimanje CST lumbalnom punkcijom u navedenih bolesnika vršeno je u Klinici za neurologiju KCS.

Posebno detaljno opisane su metode za utvr ivanje stepena insulinske senzitivnosti i insulinske sekrecije, kao i odre ivanje nivoa insulina u CST i serumu. U svakog ispitanika obavljano je testiranje oralnim testom tolerancije glukoze, utvr ivanje nivoa adiponektina u serumu, ukupnog, HDL- i LDL-holesterola i triglicerida, nivo apolipoproteina (ApoAI, Apo AII, ApoB, Lp(a), ApoE) u serumu, indeks telesne mase, telesni sastav, kao i raspored masnog tkiva. Sva navedena testiranja vršena su u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS, gde su i ura ene analize, što je detaljno opisano u poglavlju Metode.

U poglavlju **Rezultati** kandidat dr Marija Ma eši je jasno, pregledno i dokumentovano iznela rezultate svojih istraživanja onim redom kojim su postavljeni istraživa ki zadaci u doktorskoj disertaciji.

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

Analizom promene nivoa insulinske senzitivnosti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, blagim kognitivnim poreme ajem i Alchajmerovom boleš u pokazano je da je insulinska senzitivnost, ispitivana kako metodom euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa, tako i metodom homeostaze, bila zna ajno niža u bolesnika sa BKP i AB u odnosu na zdrave ispitanike. Metodom linearne korelacije nije uo ena zna ajna povezanost nivoa insulinske rezistencije nivoa insulina u CST u grupi bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom.

Istovremeno, nivo insulinemije u bazalnim uslovima u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB je bio zna ajno viši u pore enju sa zdravim ispitanicima. Metodom linearne korelacije nije registrovana zna ajna povezanost insulinemije u bazalnim uslovima i nivoa insulina u CST.

U daljem delu rezultata ove doktorske disertacija izneti su rezultati ispitivanja kapaciteta insulinske sekrecije, kao i njihova povezanost sa promenom nivoa insulina u

cerebrospinalnoj te nosti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, koji su pokazali da su oba pokazatelja rane faze insulinske sekrecije bila značajno niža u bolesnika sa BKP i AB u odnosu na zdrave ispitanike. Istovremeno, metodom linearne korelacije nije uočena značajna povezanost oba pokazatelja kapaciteta rane faze insulinske sekrecije, AIR i FPIR, i nivoa insulina u CST u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom.

U trećem delu rezultata ove disertacije je analiziran nivo adiponektina u bolesnika sa BKP i AB, koji je bio značajno niži u poređenju sa zdravim ispitanicima. Istovremeno, evaluirana je i povezanost vrednosti adiponektina u serumu sa promenom nivoa insulina u CST, kao i sa pokazateljima insulinske senzitivnosti i sekrecije. U tom smislu nije zabeležena značajna korelacija nivoa adiponektina i nivoa insulina u CST, ali je uočena značajna povezanost sa parametrima insulinske senzitivnosti i sekrecije.

U četvrtom delu rezultata disertacije, analizirana je povezanost promena insulinske senzitivnosti i insulinske sekrecije i promena nivoa lipidnih parametara u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom. U tom smislu, pokazane su više vrednosti ukupnog holesterola i LDL-h, ApoB, Lp(a) i ApoE uz niži HDL-h i ApoAI u bolesnika sa AD u odnosu na zdrave ispitanike, dok se nivoi triglicerida i ApoAII, nisu značajno razlikovali u ove dve grupe ispitanika.

Istovremeno, metodom linearne korelacije uočena je povezanost nivoa ukupnog holesterola, LDL-h, HDL-h, ApoAI i ApoE sa indeksima insulinske senzitivnosti i sekrecije, ali i bazalnom insulinemijom, dok nije zabeležena povezanost nivoa triglicerida, ApoAII, ApoB i Lp(a) sa pokazateljima insulinske senzitivnosti. Takođe, pokazana je značajna povezanost nivoa ApoB sa nivoom insulina u CST.

U daljem toku rezultata, analizom povezanosti promena insulinske senzitivnosti i insulinske sekrecije i promena stepena ukupne gojaznosti, telesnog sastava i rasporeda masnog tkiva u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom uočena je manja masa masnog tkiva, bezmasna telesna masa, kao i obim struka, pokazatelj rasporeda masnog tkiva, ali samo u muškaraca obolelih od BKP i AB, dok se ispitivani parametri nisu značajno razlikovali u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom. Istovremeno stepen ukupne gojaznosti u bolesnika oba pola se nije značajno razlikovao u odnosu na zdrave ispitanike.

U bolesnika sa AB uočena je povezanost stepena ukupne gojaznosti, telesnog sastava, FM i FFM sa pokazateljem periferne insulinske senzitivnosti, M vrednost, i to samo kod žena, ali ne i sa HOMA-IR. ITM, FFM i OS su značajno korelirali sa FPIR i to samo u muških ispitanika sa BKP, ali ne i sa AIR. Uočena je značajna povezanost nivoa insulina u CST i OS, dok periferni insulin nije bio povezan sa pokazateljima gojaznosti, kao ni komponentama telesnog sastava.

U poslednjem delu doktorske disertacije, ispitivana je povezanost insulinske senzitivnosti, insulinske sekrecije i metaboličkih parametara i ispoljavanja kognitivne disfunkcije, BKP i AB binarnom regresionom analizom. U tom smislu, utvrđeno je da postoji značajna i jaka veza između nivoa insulinske senzitivnosti merene metodom euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa, M vrednost, pokazatelja kapaciteta rane faze insulinske sekrecije, FPIR i bazalne insulinemije, i pojave BKP i AB, dok drugi ispitivani metabolički parametri nisu pokazali značajan uticaj.

Svi rezultati u okviru ove doktorske disertacije vrlo pregledno i jasno su prikazani i u tabelama, a posebno u grafikonima.

U tekstu poglavlja Diskusija dobijeni rezultati su sistematski osvetljeni iz aspekta relevantnih saznanja iz literature i jasno su iznesene pretpostavke o njihovom značaju za nastanak i razvoj bolesti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB.

Na kraju su u poglavlju **Zaključci** precizno formulisani sledeći i zaključci doktorske disertacije koji proističu iz dobijenih rezultata, a navedeni su ponovo odgovarajućim redom kojim su proistekli iz ciljeva i zadataka i utvrđeni rezultata:

1. U ispitanika sa Alchajmerovom bolešću (AB) pokazan je viši nivo insulinske rezistencije, analizirane komplementarnim metodama evaluacije insulinske senzitivnosti na nivou jetre i perifernih tkiva u odnosu na bolesnike sa blagim kognitivnim poremećajem (BKP) i zdrave ispitanike.

2. U bolesnika sa AB je uočeno značajno niži kapacitet rane faze insulinske sekrecije u odnosu na bolesnike sa BKP i zdrave ispitanike.

3. U bolesnika sa AB uočeno je značajno viši nivo insulinemije u odnosu na bolesnike sa AB i zdrave ispitanike, dok nije uočena povezanost nivoa insulinemije u bazalnim uslovima i nivoa insulina u cerebrosposobnosti (CST).

4. U bolesnika sa AB uočeno je značajno niži nivo adiponektina u serumu u odnosu na bolesnike sa BKP i zdrave ispitanike.

5. U bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, pokazana je značajna povezanost nivoa adiponektina i oba pokazatelja insulinske rezistencije, ali ne i sa parametrima insulinske sekrecije i sa nivoom insulina u CST.

6. U bolesnika sa AB i BKP registrovane su nisko normalne vrednosti insulina u CST, koje se nisu značajno razlikovale između grupa ispitanika.

7. U bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom nije pokazana povezanost pokazatelja insulinske rezistencije i rane faze insulinske sekrecije sa nivoom insulina u CST.

8. U bolesnika sa AB, ustanovljen je viši nivo ukupnog i LDL-h, ApoB i ApoE, uz niži nivo HDL-h i ApoAI u odnosu na zdrave ispitanike, ali ne i u odnosu na bolesnike sa BKP. Vrednosti Lp(a) su bile značajno više u grupi bolesnika sa AB u poređenju sa ispitanicima sa BKP i zdravom kontrolom. Nivoi triglicerida i ApoAII se nisu značajno razlikovale između grupa ispitanika.

9. U bolesnika sa AB, povišena periferna insulinska rezistencija je bila značajno povezana sa nivoom ukupnog, HDL-h, LDL-h i ApoAI, dok nije bilo povezanosti sa promenama triglicerida, ApoAII, ApoB, Lp(a) i ApoE. Međutim, nije uočena povezanost insulinske senzitivnosti i lipidnih parametara u bolesnika sa BKP. Kapacitet insulinske sekrecije je bio značajno povezan sa nivoom ukupnog, HDL-h, LDL-h, ApoAI, ApoAII i ApoE u bolesnika sa BKP, dok u ispitanika sa AB nije zabeležena navedena povezanost. U bolesnika sa BKP registrovana je značajna povezanost nivoa ApoB i insulina u CST, dok nije bilo povezanosti sa ostalim lipidnim parametrima, kao ni u grupi bolesnika sa AB. HDL-h je bio značajno povezan sa nivoom bazalne insulinemije u BKP, ali nije uočena značajna korelacija periferne insulinemije sa preostalim lipidnim parametrima, kao ni u bolesnika sa AB.

10. Stepen ukupne gojaznosti se nije zna ajno razlikovao u bolesnika sa AB, BKP i zdravih ispitanika oba pola, dok su telesni sastav (masa masnog tkiva i bezmasna telesna masa) bili zna ajno niži u muškaraca u odnosu na zdrave ispitanike istog pola. Masa masnog tkiva u bolesnika sa AB je bila zna ajno niža u odnosu na ispitanike sa BKP, dok se koli ina bezmasne telesne mase nije zna ajno razlikovala u bolesnika sa AB i BKP. Obim struka, pokazatelj rasporeda masnog tkiva, je bio zna ajno niži u bolesnika sa AB u odnosu na bolesnike sa BKP i zdrave ispitanike. U žena se ispitivane varijable, masa masnog tkiva, bezmasna telesna masa i obim struka nisu zna ajno razlikovale.

11. U bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom oba pola, nivo periferne insulinske senzitivnosti i kapacitet insulinske sekrecije su zna ajno korelirali sa indeksom telesne mase. Masa masnog tkiva, bezmasna telesna masa i obim struka u ispitanika ženskog pola sa razli itim stepenom kognitivne disfunkcije, BKP i AB, su bili zna ajno povezani sa pokazateljem dominantno periferne insulinske senzitivnosti, ali ne i sa insulinskom rezistencijom na nivou jetre i insulinskom sekrecijom, dok u muških ispitanika sa BKP i AB navedena povezanost nije uo ena. Bezmasna telesna masa u ispitanica i obim struka kod ispitanika sa BKP su zna ajno korelirali sa pokazateljima rane faze insulinske sekrecije, ali ne i sa parametrima insulinske senzitivnosti, kao ni u grupi bolesnika sa AB. Obim struka je bio signifikantno povezan sa nivoom insulina u CST u bolesnika sa BKP i AB, ali ne sa nivoom bazalnog insulina u serumu. Ostali pokazatelji gojaznosti i telesni sastav nisu bili zna ajno povezani sa insulinom na periferiji i u CST.

12. Ispoljavanje kognitivne disfunkcije je determinisano promenama predominantno periferne insulinske rezistencije, sniženim kapacitetom insulinske sekrecije i povišenom bazalnom insulinemijom. U predikciji dijagnoze kognitivne disfunkcije najzna ajniji su pokazatelj rane faze insulinskog odgovora, FPIR, parametar insulinske rezistencije, HOMA-IR i lipoprotein (a).

U poglavlju **Literatura** naveden je zna ajan broj od 410 referenci koje su u neposrednoj vezi sa problematikom kojom se bavi ova doktorska disertacija.

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

Pokazano je da je periferna IR povezana sa razvojem razli itog stepena kognitivne disfunkcije, BKP i AB (Ma L, et al., 2005). Pokazano je da euglikemi ni bolesnici sa AB ili vaskularnom demencijom imaju viši nivo glikemije našte i bazalne insulinemije (rezultati nisu konzistentni u svim studijama) u odnosu na zdrave ispitanike iste starosne dobi (Carantoni M, et al., 2000). u novijoj studiji je uo eno da su pokazatelji periferne IR zna ajno povišeni u osoba sa AB, a koje ne boluju od dijabetesa (Talbot K, et al., 2012). Poznato je da i u normalnom procesu starenja dolazi do opadanja insulinske senzitivnosti, koja može progredirati u IR, zavisno od prisustva drugih poznatih faktora rizika, pre svega gojaznosti i smanjenog intenziteta fizi ke aktivnosti (Munshi M, et al., 2006). Mozak tokom starenja podleže brojnim toksi nim efektima indukovanim hiperglikemijom, kao što je oksidativni stres, akumulacija završnih produkata glikozilacije i mikroangiopatija.

Sli an uticaj IR na kognitivno opadanje ostvaruje se i u nedijabeti ara sa BKP, što je i pokazano u novijoj studiji, u kojoj je uo ena zna ajna negativna korelacija između HOMA-IR, pokazatelja IR na nivou jetre i kognitivnog opadanja, ali je ova povezanost detektovana samo kod nosioca APOE 4 alela (Talbot K, et al., 2012). Istovremeno, noviji radovi ukazuju da i u predisponiranih osoba, nedijabeti ara, IR sa kompenzatornom

hiperinsulinemijom, osim gojaznosti, može biti udružena sa poremećajima metabolizma lipoproteina dovode i pri tome do značajnog povećanja rizika za razvoj kognitivne disfunkcije (Geroldi C, et al., 2005; Frisardi V et al, 2010; Gustafson DR, et al, 2012; Kuo HK, et al., 2006; Gao S, et al., 2011). U tom smislu, mnogi poremećaji koji se ispoljavaju u okviru metaboličkog sindroma (MS) u kojima je osnovni IR, kao što su abdominalna gojaznost, hipertenzija, dislipidemija i hiperglikemija mogu i pojedinačno igrati ulogu u opadanju kognitivne funkcije (Geroldi C, et al., 2005; Frisardi V et al, 2010), uzrokuju i tzv. "metaboličko-kognitivni sindrom" (Frisardi V et al, 2010). Takođe, poslednjih godina su publikovani rezultati istraživanja o ulozi IR na promene nivoa insulina u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF). Postoji sve više i broj dokaza da je oštećenje insulinskog puta delimično odgovoran za opadanje kognitivnih sposobnosti u BKP i AB (Craft S, et al., 2004). Naime, poznato je da insulin ostvaruje značajnu ulogu ne samo u perifernom, već i u centralnom energetsom metabolizmu. Postoji rast i broj dokaza da je AB zapravo oblik dijabetesnog stanja mozga i povezana je sa centralnom IR i u odsustvu T2D, gojaznosti i periferne IR (Steen E, et al., 2005; De la Monte SM, et al., 2008), zbog čega je pojedini autori nazivaju „Tip 3 dijabetesa“ (Lester-Coll N, et al., 2006; De la Monte SM, et al., 2008), ili „insulin-rezistentno stanje mozga“ (Hoyer S, et al., 2004).

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

1. Macesic M, Lalic NM, Kostic VS, Jotic A, Lalic K, Stefanova E, Milicic T, Lukic Lj, Stanarcic Gajovic J, Krako N. Impaired insulin sensitivity and insulin secretion in patients with Alzheimer's disease: the relationship with other atherosclerosis risk factors. *Curr Vasc Pharmacol* 2016, in press.

## MIŠLJENJE I PREDLOG

Doktorska disertacija mr sci. med. dr Marije Ma eši „Analiza uticaja insulinske rezistencije i metaboli kih determinanti na kognitivnu disfunkciju u blagom kognitivnom poreme aju i Alchajmerovoj bolesti“ pokazuje da je kandidat u potpunosti ovladao odgovaraju im nau nim pristupima i da je samostalnim koriš enjem ovih pristupa došao do novih podataka zna ajnih u ovoj oblasti izu avanja poreme aja metabolizma i insulinske rezistencije u kognitivnoj disfunkciji.

U toku istraživanja u okviru ove doktorske disertacije, kandidat mr sci. med. dr Marije Ma eši je ispoljila sveobuhvatno poznavanje savremenih saznanja o patogenezi BKP i AB, kao i o mogu oj povezanosti metaboli kih poreme aja i nastanka razli itog stepena kognitivne disfunkcije u BKP i AB, i pokazala sposobnost njihove kriti ke evaluacije.

Istovremeno, kandidat je pokazao sposobnost planiranja ovako opsežnog istraživanja kao što je bio ova doktorska disertacija i primene najsavremenijih istraživa kih metoda.

Rezultati koji su dobijeni radom kandidata, prezentirani jasno i pregledno u okviru ove doktorske disertacije, ukazuju na nove aspekte problema poreme aja odnosa insulinske sekrecije i senzitivnosti i njihovog uticaja na ispoljavanja razli itog stepena kognitivne disfunkcije, kao i na zna aj ovih metabli kih poreme aja u predikciji toka BKP i AB.

Kandidat je tako e pokazao sposobnost da iz dobijenih rezultata formuliše zaklju ke koji predstavljaju jasnu sintezu dobijenih rezultata istraživanja.

Na osnovu svega izloženog, Komisija predlaže Ve u za specijalisti ku nastavu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati završena doktorska disertacija mr sci. med. dr Marije Ma eši pod naslovom „Analiza uticaja insulinske rezistencije i metaboli kih determinanti na kognitivnu disfunkciju u blagom kognitivnom poreme aju i Alchajmerovoj bolesti“ i zakaže javnu usmenu odbranu.

Mentor	lanovi Komisije
Akademik Nebojsa M. Lali	Prof.dr Aleksandra Joti , predsednik
Komentor	Prof. dr Elka Stefanova
Akademik Vladimir S. Kostić	Prof. dr Miroslava Zamaklar