Образац-2

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске тезе

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 46. Правилника о магистарском студију и докторатима, члана 149. Закона о високом образовању ("Службени Гласник Републике Српске", бр 73/10, 104/11, 84/12, 108/13 и 44/15), члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци и члана 18. Статута Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, на I редовној сједници одржаној дана 02.11.2016. године, донијело је Одлуку број: 18/3.763/2016 о именовању Комисије за оцјену подобности теме и кандидата мр сци. мед. Валентине Солдат-Станковић за израду докторске тезе под насловом: **„Утицај терапије инсулинским сензитајзерима на метаболички и хормонски профил жена са синдромом полицистичних јајника“** у саставу:

1. Проф. др Ранко Шкрбић, редовни професор, ужа научна област Фармакологија и токсикологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник;
2. Проф. др Сњежана Поповић-Пејичић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан;
3. Проф. др Милена Митровић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, члан;

Састав Комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звање, назив уже научне области за коју је изабран у звање, назив универзитета и факултета у којем је члан комисије стално запослен.

1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ, НАУЧНА И СТРУЧНА ДЈЕЛАТНОСТ КАНДИДАТА

1.1. БИОГРАФИЈА

Др Валентина Солдат-Станковић рођена је 08.03.1976. године у Ливну. Основну и средњу школу завршила је у Гламочу. Медицински Факултет Универзитета у Бањој Луци уписала је школске 1994. године, а дипломирала 2001. године као студент генерације са просјечном оцјеном 9,49. За вријеме студирања била је стипендиста Министарства просвјете Републике Српске. Од 2001. до 2004. године запослена на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци као асистент на Катедри за хистологију и ембриологију. Радни однос на неодређено вријеме у Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Бања Лука је засновала 2004. године. Специјалистички испит из Интерне медицине је положила 2011. год. Субспецијализацију из ендокринологије завршила 18.04.2016. године у Београду у Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије.

Постдипломски студиј "Биомедицинска истраживања" уписала је 2004. године на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци. Магистарски рад под називом „Процјена повезаности глукозне толеранције, нивоа инсулинске резистенције и атерогених фактора ризика у пацијената са коронарном болешћу" одбранила 26.04.2016. године на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци. Од 2001. године је асистент на Медицинском факултету Бања Лука, најприје на Катедри за хистологију и ембриологију, а од 2008. године на Катедри за интерну медицину. Аутор је и коаутор већег броја научних и стручних радова објављених у међународним и домаћим часописима и учесник великог броја клиничких студија.

Удата је и мајка двоје дјеце.

1.2. БИБЛИОГРАФИЈА

1.2.1. Magistarski rad

Магистарски рад: „Процјена повезаности глукозне толеранције, нивоа инзулинске резистенције и атерогених фактора ризика у пацијената са коронарном болешћу“, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, април 2015. године; ужа научна област: Интерна медицина.

1.2.2. Публиковани научни и стручни радови:

1.2.2.1. Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја

1. Malešević G, Popović-Pejičić S, Soldat-Stanković V, Stanković S. Albuminurija i intima-media kompleks karotidnih arterija kao surogat markeri ateroskleroze kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa. Biomedicinska istraživanja 2016;7(1):27-32

1.2.2.2. Оригинални научни рад на научном скупу међународног значаја, штампан у цјелини

2. Malešević G, Popović-Pejičić S, Soldat-Stanković V. Analiza povezanosti prisustva mikroalbuminurije i ishemijske bolesti srca u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa. Osmi međunarodni kongres „Ekologija, zdravlje, rad, sport“. Zbornik radova 2016:239-243

1.2.2.3. Оригинални научни рад на научном скупу националног значаја, штампан у цјелини

3. Soldat-Stanković V, Stanković S, Malešević G, Pejičić S, Bojić M. Perfuziona scintigrafija miokarda u dijagnostici koronarne bolesti u dijabetesu. 8. radionica o dijabetesu i komplikacijama. Zbornik radova 2014:128-136

1.2.2.4. Оригинални научни рад у научном часопису међународног значаја

4. Popović-Pejičić S, Soldat-Stanković V, Malešević G, Dunović S. The effect of functional insulin therapy on glycaemic parameters in type 1 diabetes mellitus. Curr

Top Neurol Psychiatr Relat Discip 2011;19(2):7-14

1.2.2.5. Прегледни чланак у научном часопису међународног значаја

5. Popovic-Pejicic S, Soldat-Stankovic V. Metformin: new perspectives for an old antidiabetic drug. Cardiovasc Endocrinol 2015;4:17-21

1.2.2.6. Стручни рад у научном часопису националног значаја

6. Stanković S, Soldat-Stanković V, Malešević G, Skrobić M, Mikač G, Rajkovača Z. Radioaktivni jod u liječenju papilarnog karcinoma štitne žlijezde sa plućnim metastazama. Respiratio 2016;6(1-2):260-264

7. Soldat-Stanković V, Vučić M, Jandrić K, Gajić S. Rana Wegenerova granulomatoza kao solitarna plućna lezija. Scr Med 2009;40(1):55-57

1.2.2.7. Стручни рад на научном скупу међународног значаја, штампан у цјелини

8. Soldat-Stanković V, Stanković S, Popović-Pejičić S. Poremećaj glukozne tolerancije i aterogeni parametri u pacijenata sa koronarnom bolešću. Osmi međunarodni kongres „Ekologija, zdravlje, rad, sport“. Zbornik radova 2016:366-370

1.2.2.8. Научни рад на научном скупу међународног значаја, штампан у зборнику радова

9. Soldat-Stanković V, Malešević G, Stanković S, Vuković B, Bojić M, Brkić M. Dijastolna disfunkcija i perfuzija miokarda u dijabetesu tipa 2. 1. Kongres dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Knjiga sažetaka. 2013:316

10. Soldat-Stanković V, Malešević G, Stanković S, Pejičić S, Carić B, Brstilo J. Perfuziona scintigrafija miokarda u dijagnostici koronarne bolesti u dijabetesu. 1. Kongres dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Knjiga sažetaka. 2013:202

11. Malešević G, Soldat-Stanković V, Stanković S, Popović-Pejičić S, Kovačević S, Carić B, Grbić A. Uloga perfuzione scintigrafije miokarda u procjeni

kardiovaskularnog rizika kod osoba sa tipom 2 dijabetesa. 1. Kongres dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Knjiga sažetaka. 2013:314

12. Carić B, Malešević G, Soldat-Stanković V, Malinović J, Bokonjić D, Vuković B. Incidenca šećerne bolesti tipa 1 u Republici Srpskoj od 1998-2010. u starosnoj grupi 0-14 godina. 1. Kongres dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Knjiga sažetaka. 2013:310

13. Bojić M, Vuković B, Kovačević P, Vidović J, Soldat-Stanković V, Malinović J. Sy Villi Prader – od postavljanja dijagnoze do supstitucione terapije. 1. Kongres dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Knjiga sažetaka. 2013:250

14. Brkić M, Vrhovac Z, Malešević G, Berić D, Soldat-Stanković V, Popović-Pejičić S, Šormaz Lj, Grbić A. Parametri glikoregulacije i rezistencije na insulin u zavisnosti od stepena tolerancije glukoze i postojanja ishemijske bolesti srca. 1. Kongres dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Knjiga sažetaka. 2013:198

15. Malešević G, Carić B, Soldat-Stanković V, Popović-Pejičić S, Brkić M, Malinović J, Vuković B. Uticaj metode brojanja ugljenih hidrata i prilagođene doze kratkodjelujućeg inzulina na glikoregulaciju kod oboljelih od dijabetes melitusa tipa 1. 1. Kongres dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Knjiga sažetaka. 2013:196

16. Vuković B, Bojić M, Pejičić S, Grbić A, Soldat-Stanković V, Malešević G. Uticaj kontrolisane fizičke aktivnosti na insulinsku rezistenciju i parametre metaboličkog sindroma: poređenje pacijenata sa tipom 2 dijabetesa i nedijabetičara. 1. Kongres dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Knjiga sažetaka. 2013:164

17. Vuković B, Soldat-Stanković V, Malešević G, Carić B, Popović-Pejičić S, Bojić M. Liječenje adultnog dijabetesa insulinskom pumpom u Republici Srpskoj. 1. Kongres dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Knjiga sažetaka. 2013:92

18. Popović-Pejičić S, Malešević G, Carić B, Soldat-Stanković V, Vuković B,

Malinović-Pančić J. Efekat funkcionalne insulinske terapije na glikoregulaciju kod oboljelih od dijabetes melitusa tipa 1. 8. Srpski kongres o šećernoj bolesti sa internacionalnim učešćem, Zbornik sažetaka. 2013:48

19. Popović-Pejičić S, Burgić-Radmanović M, Soldat-Stanković V, Malešević G. Uticaj depresije na metaboličku kontrolu dijabetesa. 2. kongres doktora medicine Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Knjiga apstrakata. 2011:1

а) Навести неопходне биографске податке: школовање, успјех у току школовања, кретање у служби, резултати научно-истраживачког или стручног рада, јавна признања, друштвене активности и познавање страних језика;
б) У прилогу биографије доставити списак објављених научних радова.

2. ЗНАЧАЈ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

2.1. ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА

Предложена тема докторске дисертације "Утицај терапије инсулинским сензитајзерима на метаболички и хормонски профил жена са синдромом полицистичних јајника" је актуелна и недовољно истражена, како са клиничког тако и са научног аспекта.

Број особа обољелих од синдрома полицистичних јајника (*PCOS – polycystic ovary syndrome*) је у сталном порасту. Повезаност *PCOS* са метаболичким и кардиоваскуларним факторима ризика, највјероватније путем инсулинске резистенције (*IR*), доводи до повећаног ризика за кардиоваскуларне болести и тип 2 дијабетеса (*T2DM*). Иако код младих жена са *PCOS* углавном доминирају симптоми хирсутизма и менструални поремећаји са инфертилитетом, сада се зна да пратећи метаболички поремећаји у *PCOS* и њихове посљедице могу постати значајан проблем у каснијим годинама.

Етиологија *PCOS* је комплексна и мултифакторијална. Пацијенти са *PCOS* се налазе у зачараном кругу кога чине вишак андрогена који фаворизује абдоминално гомилање масти и дисфункција висцералног масног ткива која индукује хипоадипонектинемију, инсулинску резистенцију и компензаторни

хиперинсулинизам, који даље потичу секрецију андрогена у јајницима и надбубрежним жлијездама.

Имајући у виду све могуће импликације *PCO* синдрома, дугорочно гледано, велика је пажња посвећена лијечењу жена са *PCOS* као пацијената у ризику од озбиљних кардиоваскуларних и метаболичких болести. Употреба лијекова који дјелују на смањење *IR* значајно поправља метаболичко стање, овулаторну функцију и стопу фертилитета и зато се сматра да инсулинска резистенција игра важну улогу у патогенези *PCOS*.

С обзиром да метформин често узрокује споредне ефекте, предложене су нове терапијске стратегије за третман инсулинске резистенције, као што је употреба инозитола. Неколико студија показало је ефикасност суплементације миоинозитолом (*MI*) у смањењу инсулинске резистенције и побољшању оваријалне функције код жена са *PCOS*, али његова ефикасност у поправку кардиоваскуларног и метаболичког профила жена са *PCOS* није још увијек разјашњена.

Постоје нејасноће и недостаци у постојећој литератури која процјењује повезаност адипонектина и *PCOS*. Повезаност адипонектина са *PCOS* је тешко утврдити јер се варијације нивоа адипонектина јављају независно од гојазности, што се не дешава код жена без *PCOS*. Повезаност адипонектина са нивоом андрогена показује јединствену повезаност у *PCOS*. Мишљење да је усходна регулација рецептора за адипонектин у масном тиву жена са *PCOS* компензаторни механизам супростављања инсулинској резистенцији додатно поткрепљује чињеницу да се нешто јединствено догађа у *PCOS*, јер ниво адипонектина и експресија рецептора нормално опадају са гојазношћу.

У овом истраживању биће испитивана улога снижених вриједности адипонектина као маркера присутности комплексног *PCOS* синдрома. С обзиром на неконзистентне резултате студија о различитим третманима усмјереним на смањење *IR* на ниво адипонектина, у овом истраживању ће се испитивати да ли одговор на фармаколошки третман овиси о фенотипу *PCOS* и да ли ниво адипонектина у плазми може служити као користан прогностички фактор за одговор на терапију метформином или другим агенсима који дјелују на смањење *IR*.

2.2. ПРЕГЛЕД ИСТРАЖИВАЊА

2.2.1. Синдром полицистичних јајника (*PCOS*)

Синдром полицистичних јајника (*Polycystic ovary syndrome - PCOS*) је хетероген синдром који карактерише хиперандрогенизам и хронична ановулација. Преваленца синдрома је од 4-12% код жена репродуктивне доби[1]. Карактеристике овог синдрома су хиперандрогенизам/хирзутизам, олиго- или аменореја и оварији са полицистичном морфологијом, а најмање два од три симптома су потребна за дијагнозу *PCOS*[2].

Етиологија *PCOS* је комплексна и мултифакторијална. Патофизиолошки механизми настанка болести су вишеструки и укључују неконтролисану оваријалну стероидогенезу, грешке у преносу инсулинског сигнала, прекомјеран оксидативни стрес, генетске и околишне факторе. Инсулинска резистенција (*IR*) и компензаторна хиперинсулинемија имају важну улогу у патогенези *PCOS*[3]. Такође је код око 50% жена са *PCOS* присутна гојазност са централном дистрибуцијом масног ткива[4].

Добијање на тежини је повезано са порастом *IR*, али је пораст *IR* значајно већи код жена са *PCOS* у односу на жене исте старости и индекса тјелесне масе (*ITM*) без *PCOS*[1] Иако је гојазност честа у овом синдрому, повећан ризик метаболичког синдрома и инсулинске резистенције није нужно повезан са гојазношћу, што значи да различити механизми могу бити присутни[5].

Инсулинска резистенција, дислипидемија и поремећаји угљенохидратног метаболизма су метаболички поремећаји врло често удружени са *PCOS*, чак и код мршавих жена са *PCOS*[4]. Показано је да се дијабетес, хипертензија и кардиоваскуларне болести јављају чешће код жена са *PCOS* у односу на општу популацију[6].

2.2.2. Адипонектин и *PCOS*

Адипонектин је протеин који се ствара у бијелом масном ткиву и излучује у циркулацију. Скорашњи подаци из студија на глодарима и људима са *IR* указују да адипонектин повећава инсулинску сензитивност тако што смањује јетрену глуконеогенезу и повећава преузимање глукозе у скелетном мишићу[7]. Ниски нивои адипонектина (хипоадипонектинемија) повезани су са хиперинсулинемијским

стањима: гојазношћу, *IR*, метаболичким синдромом, *T2DM* и кардиоваскуларним болестима. Насупрот томе, повишен ниво адипонектина (хиперадипонектинемија) има антиатерогена, антиинфламаторна и антидијабетесна дејства[8]. Специфична улога адипонектина у овим метаболичким стањима је нејасна: може имати узрочну улогу или регулише инсулин и служи као маркер инсулинске резистенције. Било која да му је улога, адипонектин је повезан са инсулинском резистенцијом и служи као маркер инсулинске резистенције.

Циркулишући ниво адипонектина је у инверзном односу са масом адипоцита и висцералним адипозитетом[8]. Код инсулин сензитивних особа масно ткиво секретује веће количине адипонектина, али како гојазност напредује опада секреција адипонектина[9].

Студије које су испитивале адипонектин код пацијентица са *PCOS* дале су опречне резултате. У неким студијама је нађен снижен ниво адипонектина у поређењу са контролама идентичног *ITM*[10,11]. Друге студије нису нашле разлику код пацијентица са и без *PCOS* након контроле гојазности[12]. Да ли је смањење нивоа адипонектина у *PCOS* секундарно због пратеће гојазности или *IR* није до краја јасно[10]. Хипоадипонектинемија присутна и код гојазних и мршавих пацијената са *PCOS*, независно од степена гојазности, потенцира улогу *IR*[13].

Резултати скорашње метаанализе показују да жене са *PCOS* имају нижи ниво адипонектина у односу на здраве контроле, што упућује да циркулишући адипонектин може играти улогу у патогенези *PCOS*[14].

Код жена које немају *PCOS* ниво адипонектина се смањује са порастом *ITM*. Оно што је изгледа другачије у *PCOS* је да постоји независан ефекат *PCOS* на инсулинску сензитивност –ефекат невезан за гојазност, који је идентификован код мршавих жена ($BMI<25\ kg/m2$)[5]. Мршаве жене са *PCOS* имају виши однос централне и периферне масти него мршаве жене без *PCOS*. Овај однос може бити разлог за одсуство повезаности између тјелесне тежине и инсулинске сензитивности код ових жена. Чак и гојазне жене са *PCOS* које имају сличан однос централне и периферне масти са женама без *PCOS* имају нижу инсулинску сензитивност[5].

2.2.3. Хормонски и инфламаторни профил жена са *PCOS*

Многи од симптома које имају жене са *PCOS*, као што су промјене менструалног циклуса и неплодност, су резултат вишка андрогена[5]. Код ових жена развој хиперандрогенизма се јавља дијелом зато што висок ниво инсулина и инсулинских фактора раста стимулише јајник на повећану продукцију андрогена[15]. Заједно са ефектом инсулина, пораст масног ткива ствара неравнотежу полних стероида, специфично андрогена и секс-хормон везујућег глобулина (*SHBG*). Постоји смањење нивоа *SHBG* које доводи до пораста слободних андрогена и везано је са порастом хиперинсулинемије. Посљедично, абдоминална гојазност ствара хиперандрогено окружење. Према томе, код жена са *PCOS*, гојазност погоршава хиперандрогенизам, а хиперандрогено стање заузврат доприноси инсулинској резистенцији. На овај начин се ствара зачарани круг[15].

PCOS се јавља у породицама. Знаци синдрома се почињу јављати прије пубертета, иако се дијагностичке и клиничке одлике као што су клинички хиперандрогенизам, олигоаменореја и инсулинска резистенција јављају касније[16]. Могуће је да су метаболичке абнормалности у *PCOS* присутне прије хиперандрогенизма и да адипонектин може бити користан маркер за дјевојке у ризику за настанак *PCOS*, што отвара могућности ране интервенције да би се смањили здравствени ризици у вези са овим синдромом.

Познато је да су различити кардиоваскуларни фактори присутни код жена са *PCOS*, али су још увијек контроверзни подаци о инфламаторним факторима, укључујући *C* реактивни протеин (*CRP*), као и подаци о утицају терапије метформином или другим инсулин сензитајзерима на ниво инфламаторних фактора у *PCOS*.

CRP није само фактор у каскади или маркер инфламације, већ има важну улогу у настанку и развоју атероматозе. Код 98% здраве популације концентрација *CRP* не прелази 1 *mg*/*ml*, а при концентрацијама изнад 3 *mg*/*ml* ризик кардиоваскуларних догађаја је релативно висок[17]. *CRP* је повезан са инсулинском резистенцијом[18]. Бројни истраживачи су нашли повишене концентрације *CRP* код мршавих и гојазних жена са *PCOS* у поређењу са контролама одговарајућег *ITM*[19]. Штавише, нађен је сигнификантно виши ниво *CRP* у групи жена са *PCOS* са *BMI*>25 kg/m^2 у поређењу са контролама сличног *BMI*, док код мршавих, инсулин резистентних *PCOS* и мршавих жена контрола није било разлике у нивоу *CRP*[20]. Неки истраживачи који су нашли виши ниво *CRP* код жена са *PCOS* су показали да *CRP* зависи од количине

масног ткива, посебно висцералног, али такође и од инсулинске резистенције[21]. За разлику од претходних, резултати других студија нашли су сличан ниво *CRP* у групи са *PCOS* и контролној групи, и закључили да је *ITM* најјача детерминанта концентрације *CRP* код пременопаузалних жена са *PCOS*, прије него инсулинска резистенција[22].

2.2.4. Терапијски ефекти лијекова који повећавају инсулинску сензитивност

Употреба лијекова који дјелују на смањење *IR* значајно поправља метаболичко стање, овулаторну функцију и стопу фертилитета и зато се сматра да инсулинска резистенција игра важну улогу у патогенези *PCOS*.

Главно фармаколошко дејство метформина је смањење продукције глукозе у јетри и смањење *IR*. Широко је употребљаван у терапији *PCOS*, нарочито са симптомима инфертилитета. Неколико студија испитивало је утицај метформина на ниво адипонектина у плазми у популацији жена са *PCOS*. У три од њих, терапија метформином у уобичајеним ниским дневним дозама довела је до пораста нивоа адипонектина[22,23]. Метформин, као и други инсулин-сензитајзери могуће испољавају повољне метаболичке ефекте прекидајући зачарани круг *IR* и хипоадипонектинемије. У једној студији ефекат метформина је био неутралан[24], а у једној довео до смањења нивоа адипонектина[25]. Различити резултати могу се објаснити разликама у испитиваним популацијама, укључујући расне, *ITM* и тежини *IR*.

С обзиром да метформин често узрокује споредне ефекте, предложене су нове терапијске стратегије за третман инсулинске резистенције, као што је употреба инозитола. Код људи ова једињења углавном чине два стереоизомера инозитола: миоинозитол и *D*-хироинозитол. Миоинозитол (*MI*) је прекурсор инозитол трифосфата, секундарног преносника у инсулинском путу. Скорашње студије су показале да поремећаји инсулинског сигналног пута могу настати због дефекта инозитолфосфогликанских (*IPG*) секундарних преносиоца (месинџера). *IPG* су директно укључени у активацију метаболизма глукозе, тако да, чини се, жене са *PCOS* имају дефект у ткивној доступности или поремећеном метаболизму инозитола, што може довести до инсулинске резистенције[26]. Миоинозитол је широко распрострањена форма инозитола у природи и људском организму и

припада фамилији витамина *B* групе са дејством сличним инсулину. Сматра се да постоји корелација између смањења *MI* у организму и инсулинске резистенције. Неколико студија показало је ефикасност суплементације *MI* у смањењу инсулинске резистенције и побољшању оваријалне функције код жена са *PCOS*, али његова ефикасност у поправку кардиоваскуларног и метаболичког профила жена са *PCOS* није још увијек разјашњена[27].

Мада су ова два терапијска режима испитивана у популацији пацијентица са *PCOS*, нема студија које су директно поредиле терапијске режиме метформином и миоинозитолом на метаболички и хормонски профил пацијентица са *PCOS*.

2.3. РАДНА ХИПОТЕЗА СА ЦИЉЕМ ИСТРАЖИВАЊА

2.3.1. Радна хипотеза

IR удружена са *PCOS* је укључена у нисходну регулацију адипонектина, те лијекови који повећавају инсулинску сензитивност могу поново успоставити нормалан ниво адипонектина. Терапијска употреба метформина и миоинозитола доводи до нормализације вриједности инсулина, *hsCRP*, индекса инсулинске резистенције, липидног профила и вриједности крвног притиска, клиничког и биохемијског хиперандрогенизма и нормализације хормона репродуктивне осовине.

2.3.2. Циљеви истраживања

1. Упоредити концентрацију адипонектина између субгрупа мршавих и прекомјерно ухрањених/гојазних жена са *PCOS* и мршавих и прекомјерно ухрањених/гојазних жена контролне групе.

2. Утврдити корелацију адипонектина са индексом тјелесне масе (*ITM*), обимом струка (*OS*), маркерима инсулинске резистенције (*HOMA-IR*, QUICKI), маркером системске инфламације hsCRP, липидним статусом (укупни холестерол, *HDL*, *LDL*, триглицериди) и андрогенима (укупни тестостерон, *SHBG*, *DHEAS*, *FAI*)

3. Утврдити утицај терапије метформином и миоинозитолом у групи пацијентица са *PCOS* на:

3.1. серумски ниво адипонектина

3.2. *BMI*, *OS*, крвни притисак и *Ferriman–Gallwey* скор

3.3. метаболичке параметре: инсулин, маркере инсулинске резистенције, маркер системске инфламације и липидограм

3.4. хормонски профил: ниво серумских андрогена, *LH*, *FSH*, *fT4* і *TSH*

2.4. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОД РАДА

2.4.1. Испитаници

Истраживање ће бити проведено као проспективна, интервентна клиничка студија у Универзитетском Клиничком центру Републике Српске Бања Лука од јануара 2017. до септембра 2018. године.

Студијску групу (Група 1) чиниће 60 жена репродуктивне доби старости од 17 до 40 година у којих смо поставили дијагнозу *PCOS* према Ротердамским критеријима: 30 мршавих са *BMI* <25 kg/m^2 и 30 прекомјерно ухрањених/гојазних са *BMI* >25 kg/m^2.

Контролну групу (Група 2) чиниће 60 здравих жена репродуктивне доби старости од 17 до 40 година, са нормалним менструалним циклусима, мечоване по старости и доби са студијском групом: 30 мршавих са *BMI* <25 kg/m^2 и 30 прекомјерно ухрањених/гојазних са *BMI* >25 kg/m^2.

Дијагноза *PCOS* биће установљена на основу Ротердамских критерија Европског удружења за хуману репродукцију и гинеколошку ендокринологију/Америчког удружења за репродуктивну медицину (*ESHRE/ASRM- European Society of Human Reproduction and Endocrinology / American Society of Reproductive Medicine*) из 2003. године. Према Ротердамским критеријима дијагноза *PCOS* поставља се на темељу присутности два од три сљедећа симптома: (I) олиго/ановулације; (II) клиничких и/или биохемијских знакова хиперандрогенизма; (III) полицистичних јајника на ултразвучном прегледу.

Поремећаје менструацијскога циклуса дефинисали смо као присутност аменореје или олигоменореје, као више од шест циклуса са трајањем >35 дана или изостанак

три менстрална циклуса у низу током протекле године.

Хиперандрогенизам ће се процјењивати на основу клиничких знакова хирзутизма и/или на темељу повишених вриједности андрогена (укупни *T*, *FAI*, *DHEAS*). Хирзутизам смо дефинисали *Ferriman-Gallweyovim* индексом већим од 8, присуством акни у трећој декади живота или андрогене алопеције.

Друге болести које имитирају *PCOS* (Кушингов синдром, когенитална адренална хиперплазија, андроген-секретујући тумори, хиперпролактинемија, поремећај функције штитасте жлијезде) искључићемо мјерењем серумских базалних вриједности 17-хидроксипрогестерона (17-*OHP*), кортизола, пролактина (*PRL*) и хормона који стимулише штитасту жлијезду (*TSH*).

У контролну групу ће бити укључене жене које су у обради ради планираног поступка вантјелесне оплодње због мушке неплодности. У ову групу ће се укључити жене које нису имале поремећај циклуса, без клиничких или биохемијских знакова хиперандрогенизма и без ултразвучног налаза полицистичних јајника. Ниједна испитаница у контролној групи неће имати ендокринолошки поремећај као ни гинеколошке операције у анамнези.

Критеријумм за искључење из истраживања:

- Пацијенти са системским болестима (дијабетес мелитус, болест штитасте жлијезде, хипертензија, кардиоваскуларне болести, хронична бубрежна слабост и малигнитет)
- терапија оралним контрацептивима, лијековима за стимулацију овулације, смањење инсулинске резистенције, хиполипемицима, као ни другим лијековима који утичу на метаболизам липида и угљикохидрата посљедња три мјесеца прије почетка истраживања.

2.4.2. Метод рада

Анамнестички ће код свих пацијената бити прикупљени сљедећи подаци: старост, пол, пушачки статус, употреба лијекова, анамнеза редовности менстраулних циклуса у складу са временским интервалом од 21-35 дана у посљедњих годину дана.

У физикалном прегледу клинички хиперандрогенизам ће бити процјењен на основу присуства хирзутизма користећи *Ferriman-Gallwey* скоринг систем, присуства акни

или алопеције.

Обим струка (*OS*) ће бити мјерен меком, нееластичном мјерном траком на средини растојања између доње ивице 12-ог ребра и највише тачке кристе илијаке у средњој аксиларној линији на крају нормалног издисаја.

Тјелесна маса биће мјерена калибрисаном вагом код лагано обучених пацијената без обуће.

Тјелесна висина биће мјерена у стојећем ставу пацијената без обуће користећи висиномјер.

Индекс тјелесне масе (*BMI*) ће се израчунати помоћу формуле: *BMI* = тјелесна маса (*kg*) / висина (m^2).

Гојазност ће бити дефинисана као *BMI* ≥30 kg/m^2, а висцерална гојазност као *OS* >88 *cm*.

Крвни притисак ће бити мјерен помоћу живиног манометра у сједећем положају, са манжетом у висини срца у два одвојена мјерења у размаку од 10 минута.

Код свих испитаника у интервалу између другог до петог дана фоликуларне фазе менстралног циклуса биће одређени сљедећи параметри: *LH*, *FSH*, *PRL*, глукоза, инсулин, тестостерон, *FT4*, *TSH*, кортизол, дехидроепиандростерон сулфат (*DHEAS*), *17-OX-progesteron*, естрадиол (*E2*), секс хормон везујући глобулин (*SHBG*) и *hsCRP*, *OGTT* тест са 75 *g* глукозе и одређивањем глукозе и инсулина у 0 и 120 минути теста. Индекс слободних андрогена (*free androgen index-FAI*) ће се израчунати на основу односа укупног тестостерона и *SHBG* x100. Адипонектин ће се мјерити у раној фоликуларној фази *ELISA* методом. Узорци за адипонектин ће се центрифугирати и замрзнути на -70℃ до коначне анализе.

Користећи стандардне процедуре биће урађена сљедећа лабораторијска мјерења:

- одређивање гликемије ензиматском методом глукозо-оксидазе
- одређивање нивоа инсулина, *free T4*, *free T3*, *TSH*, кортизол, пролактин, *FSH*, *LH*, *DHEA-SO4*, *E2*, укупни тестостерон, *SHBG* имунохемијском методом *ECLIA*, са *Cobas analyzer* (*Roche Diagnostics, Mannheim, Germany*)

- одређивање инфламаторног маркера високо сензитивног *C* реактивног протеина, имунотурбидиметријском методом на апарату *Integra 400+, Roche* произвођача

- одређивање статуса липида (укупни холетерол, *HDL-h*, *LDL-h*, триглицериди) након 12 сати гладовања директним ензиматским методама.

Код свих испитаника за процјену инсулинске резистенције користиће се сљедећи индекси: хомеостатски модел инсулинске резистенције *HOMA-IR* по формули: инсулин наште (*mU/l*) x *GUK* наште (*mmol/l*) / 22,5 i *QUICKI* (квантитативни индекс инсулинске осјетљивости) по формули: 1 / *(log*(инсулин наште *μU/mL*) + *log(GUK* наште *mg/dL*)).

Све испитанице урадиће трансвагиналну ултрасонографију у фоликуларној фази од 3-5 дана менстралног циклуса. Консензусом у Ротердаму постављени су сљедећи критерији за ултразвучну дијагнозу полицистичних јајника:

(I) полицистични јајник с 12 или више фоликула 2 – 9 *mm* у промјеру

(II) повишени волумен јајника >10 cm^3

(III) достатност ових налаза на само једном јајнику.

Волумен јајника се израчунава према формули: (0,5 × дужина × ширина × дебљина).

У другом дијелу студије пацијентице са *PCOS* (Група 1) ће бити рандомизоване у два терапијска третмана лијековима за смањење *IR* током 6 мјесеци, било метформином у дози од 1500 *mg*/дан (н=30) или миоинозитолом 2 *g* плус фолна киселина 200 *mg* сваки дан (н=30). Након три мјесеца верификоваће се комплијанса и нежељени ефекти лијека.

Клиничка, биохемијска и хормонска процјена ће се радити на почетку и након 6 мјесеци третмана.

2.5. НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Многобројна научна истраживања још увијек нису дала у потпуности одговоре на питања о улози и значају адипонектина у патогенези и предвиђању *PCOS* и као

прогностичког фактора за одговор на терапију агенсима који дјелују на смањење *IR*.

Такође, тренутно не постоје националне смјерице за употребу лијекова који дјелују на смањењен *IR* код жена репродуктивне доби. Имајући у виду добар сигурносни профил, ово истраживање ће омогућити детаљнији увид у ефекте миоинозитола на хормонски и метаболички профил пацијентица са *PCOS* у поређењу са терапијом метформином, и друге потенцијалне користи терапије инсулин сензитајзерима нове генерације.

2.6. ЦИТИРАНА ЛИТЕРАТУРА У ПОГЛАВЉУ ПРЕГЛЕД ИСТРАЖИВАЊА

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Eng J Med 2005;352:1223-36
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovarysyndrome. Human Reprod 2004;19:41–47
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev. 1997;18:774–800
4. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1357–1363
5. Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K, Jensen JEB, Madsbad S. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. Human Reproduction 2008;23:2113–2121
6. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs HS. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. Clin Endocrinol 2000;52:595–600
7. Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. Nat Med 2001;7:947–53
8. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. Atherosclerosis Supplements. 2005;6:7–14

9. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93:S64–S73

10. Yasar L, Ekin M, Gedikbasi A et al. Serum adiponectin levels in high school girls with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. J Pediatr Adolesc Gynecol 2011;24:90–93

11. Sharifi F, Hajihosseini R, Mazloomi S, Amirmogaddami H, Nazem H. Decreased adiponectin levels in polycystic ovary syndrome, independent of body mass index. Metab Syndr Relat Disord 2010;8:47–52

12. Wickham EP III, Cheang KI, Clore JPB, Nestler JE. Total and high-molecular weight adiponectin in women with the polycystic ovary syndrome. Metabolism 2011;60:366–372

13. Toulis, Ardawi MS, Rouzi AA. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2005;83:1708–1716

14. Kong W, Niu X, Zeng T, Lu M, Chen L. Impact of Treatment with Metformin on Adipocytokines in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. PLoS One 2015;10(10):e0140565.

15. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity. 2002;26:883–896

16. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, Echiburu B, Crisosto N, Perez V, Pérez-Bravo F, Cassorla F. Early metabolic derangements in daughters of women with poly-cystic ovary syndrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007;92:4637–4642

17. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL,Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and

Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003;107:499–511

18. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykka¨nen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Circulation 2000;102:42–47

19. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O,Blumenfeld Z. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2160–2165

20. Talbott EO, Zborowski JV, Bourdeaux MY, Mc Hugh-Pemu KP. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:6061–6067

21. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. J Clin EndocrinolMetab 2004;89:5592–5596

22. Jakubowska J, Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A, Szymczak J, Bednarek-Tupikowska G, Demissie M. Plasma cytokines in obese women with polycystic ovary syndrome, before and after metformin treatment. Gynecological Endocrinology. 2008;24(7):378–84

23. Singh S, Akhtar N, Ahmad J. Plasma adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: impact of metformin treatment in a case-control study. Diabetes Metab Syndr 2012;6:207–11

24. Tarkun I, Dikmen E, Cetinarslan B, Cantu¨rk Z. Impact of treatment with metformin on adipokines in patients with polycystic ovary syndrome. Eur Cytokine Netw 2010;21:272–7

25. Basios G, Trakakis E, Chrelias C, Panagopoulos P, Vaggopoulos V, Skarpas P, Kassanos D, Dimitriadis G, Hatziagelaki E. The impact of metformin treatment on adiponectin and resistin levels in women with polycystic ovary syndrome: a prospective clinical study. Gynecol Endocrinol 2015;31(2):136–140

26. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. Gynecological Endocrinology 2012;28(7):509–515

27. Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. Gynecological Endocrinology 2013;29(4):375–379

а) Значај истраживања;
б) Преглед истраживања;
в) Радна хипотеза са циљем истраживања;
г) Материјал и метод рада;
д) Научни допринос истраживања.

3. ОЦЈЕНА И ПРИЈЕДЛОГ

На основу увида у рад кандидата, приложену документацију, биографију и библиографију, закључује се да кандидат мр сци. мед. Валентина Солдат-Станковић испуњава све прописане услове за одобрење теме за израду докторске дисертације у складу са важећим прописима, а посебно са чланом 58,, Закона о Универзитету и Статутом Универзитета у Бањој Луци.

Предложена тема је актуелна и занимљива, како са научног тако и са клиничког аспекта. Истраживање у оквиру предложене теме представља мултидисциплинарни наставак рада кандидата, који обухвата подручје ендокринологије и клиничке фармакологије. Наведена метода истраживања представља адекватну, примјењиву и ефикасну технику којом је могуће добити поуздане и валидне резултате.

Кандидат мр сци. мед. Валентина Солдат-Станковић је, након опсежног и детаљног прегледа научне литературе, показала способност да јасно дефинише проблеме и циљеве научног истраживања. Показала је своју научну компетенцију адекватним избором дизајна студије као и саме методологије овог научног истраживања. Комисија сматра да постоје одговарајући стручни услови да кандидат може успјешно реализовати све постављене захтјеве за израду докторске дисертације и добити поуздане и значајне оригиналне резултате.

Предложена тема је актуелна и недовољно истражена, а кандидат испуњава све услове за израду докторске дисертације.

На основу свега изложеног, Комисија за оцјену подобности теме и кандидата за

израду докторске тезе даје позитивну оцјену и предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвати подобност кандидата мр сци. мед. Валентине Солдат-Станковић и предложене теме под називом **"Утицај терапије инсулинским сензитајзерима на метаболички и хормонски профил жена са синдромом полицистичних јајника"** те покрене даљи поступак израде докторске дисертације.

а) Кратка оцјена о научним и стручним квалификацијама кандидата тј. о његовим способностима да приступи изради дисертације;
б) Научна или практична оправданост предложених истраживања и резултати који се могу очекивати;
в) Мишљење о предложеној методи истраживања;
г) Уколико комисија сматра да кандидат не посједује одговарајуће научне и стручне квалификације, да неке претпоставке кандидата у вези пријављене дисертације нису тачне или је предложен метод рада неадекватан, исти треба детаљно образложити.
д) Приједлог са образложеном оцјеном о подобности теме и кандидата (Обавезно написати оцјену да ли су тема и кандидат подобни или не)

Бања Лука, Нови Сад, новембар 2016. године.

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Ранко Шкрбић, редовни професор, ужа научна област Фармакологија и токсикологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник;

Проф. др Сњежана Поповић-Пејичић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан;

Проф. др Милена Митровић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, члан;