

Примљено:	6.11.2019
Орг. јед.	Образац 4/2/лог
R/4.62/19	



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовео комисију: Наставно-научно вијеће Медицинског факултета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 06.11.2018. године

Број одлуке: 18/3.787/2018

Састав комисије:

1.	Шкрбић Ранко	Редовни професор	Медицина, Фармакологија и токсикологија
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Медицински факултет Универзитета у Бања Луци		Предсједник
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2.	Поповић-Пејичић Сњежана	Редовни професор	Интерна медицина, Ендокринологија и дијабетологија
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	УКЦ Републике Српске Интерна клиника		Члан
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3.	Миков Момир	Редовни професор	Медицина, Фармакологија и токсикологија
	Презиме и име		Научно поље и ужа научна област
	Медицински факултет Универзитет у Новом Саду		Члан
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
4.			
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Алма (Мирсад) Бадњевић-Ченгић

2. Датум рођења: 08.06.1982. Мјесто и држава рођења: Босанска Крупа, БиХ

II.1 Основне студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Сарајеву

Факултет/и: Медицински факултет Сарајево

Студијски програм: Медицина

Звање: Доктор медицине

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Бања Луци

Факултет/и: Медицински факултет Бања Лука

Студијски програм: Биомедицина и здравство

Звање: Магистар медицинских наука

Научна област: Интерна медицина

Наслов завршног рада: “Серумске вриједности азот монооксида код болесника са различитим формама акутног коронарног синдрома”

II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: _____

Студијски програм: _____

Број ЕЦТС до сада остварених:

Просјечна оцјена током студија:

II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија ¹
1.	Бадњевић-Ченгић А, Ковачевић П, Драгић С, Момћичевић Д, Бадњевић А, Гурбета Ј, Хасанефендић Б. SERUM NITRIC OXIDE LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST ELEVATION (STEMI). "Мајски пулмолошки дани 2015" – Теслић; Official Journal of Association of Pulmologist from Republika Srpska –Respiratio 2015; Vol 5(1-2): 6-8.	Научни рад на научном скупу међ. значаја, штампан у цјелости
<p>Кратак опис садржине: Смањена активност азот монооксида (NO) је једна од првих и најважнијих знакова ендотелне дисфункције односно заједничко обиљежје многих фактора ризика атеросклерозе. Велики број студија показује да су вриједности NO код болесника са акутним инфарктом миокарда снижене, што се не подудара са овим истраживањем. Студија је обухватила 80 испитаника, од тога 40 болесника са акутним инфарктом миокарда са ST елевацијом (STEMI) који су лијечени у Коронарној јединици Службе за унутрашње болести КБ Зеница у периоду од 01.01.2014. године до 01.06.2014. године. Контролну групу је чинило 40 здравих испитаника. Свим испитаницима је одређивана серумска вриједност азот монооксида Греисс-овом методом. Резултати ове студије показују да средња вриједност серумског нивоа NO код болесника са STEMI-ом износи 26,66 $\mu\text{mol/l}$, док је средња вриједност NO здраве популације 4,8 $\mu\text{mol/l}$. Статистичком обрадом добијених података се види да постоји статистички значајна разлика између испитиваних група ($p < 0,05$). Као закључак студије се наводи да пацијенти са STEMI-ом који су са придруженим факторима ризика попут хипертензије, дијабетеса, хиперлипидемије, никотинизмом, имају значајно више серумске вриједности NO у односу на вриједности NO здравих појединаца.</p>		
<p>Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Кадих Д, Даутбеговић-Стевановић Д, Хасић С, Бадњевић А, Смајић Ј. "Concentration of glycated hemoglobin and HOMA index in diabetes mellitus typ 2". 1th Endocrinology and Diabetes Congress of Bosnia and Herzegovina; Сарајево, Април 2015, Book of abstracts: 77-78.	Научни рад на научном скупу међ. значаја
<p>Кратак опис садржине: Гликирани хемоглобин (HbA1c) је укључен у дијагностичке критерије за diabetes mellitus (DM) од 2010. године од стране American Diabetes Association, као и Свјетске здравствене организације (WHO). HbA1c је биохемијски маркер који се најчешће користи за праћење третмана пацијената са DM и предвиђање компликације. Циљ истраживања је био процијенити удружености HbA1c и хомеостатског модела (НОМА) отпорности на инсулин код пацијената са лошом контролом DM тип 2 како би се утврдило да ли се HbA1c може користити као маркер за функцију бета-станица. Методе: у пресјечној студији је било укључено 30 болесника са DM тип 2, третирани са пероралним антидијабетицима, оба пола (11 мушкараца, 12 жена), са средњом вриједности старости од 58,50 година ($SD=9,73$). Пацијенти су хоспитализирани на одјелу за унутарње болести Кантоналне болнице Зеница од јануара до децембра 2014. године због лоше контроле гликемија и увођења инсулинске терапије. Ниво глукозе наташте и концентрације инсулина и HbA1c у крви су утврђени на одјелу за лабораторијску дијагностику Кантоналне болнице Зеница стандардним лабораторијским методама. Постотак функционалних бета станица у панкреасу (НОМА-% В), постотак осјетљивости на инсулин (НОМА-% S) и отпорности на инсулин (НОМА-IR) израчунати су кориштењем НОМА калкулатор v2.2. Добивени подаци су анализирани статистичким софтвером SPSS 19 (Chicago, IL). Резултати: Средња HbA1c била је 10,55% ($SD=1,92$), а НОМА-% В 27,61% ($SD=15,47$). Средња вриједност НОМА-% S је 69,30% (53,03-92,50) и НОМА-IR 1,45 (1,10-1,90). Негативна корелација између HbA1c и НОМА-% В ($\rho=-0,552$; $p < 0,01$). Закључак: Корелација HbA1c и НОМА-% В указује да се ниво HbA1c такођер може користити за процјену погоршања или побољшања функције бета</p>		

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).

станица панкреаса у пацијената са DM тип 2.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Појскић Б, Алајбеговић С, Појскић Ј, Стевановић-Даутбеговић Д, Бадњевић А, Селимовић Х, Мацић-Цанковић А. "Participation of dyslipidemy of adipogenesis and advances in the development of diabetes atherosclerosis". 1th Endocrinology and Diabetes Congress of Bosnia and Herzegovina; Сарајево, Април 2015, Book of abstracts: 76-77.	Научни рад на научном скупу међ. значаја

Кратак опис садржине: Дијабетесна атеросклероза (ДА) је хетерогена болест, а дислипидемија и адипогенеза су дио тог процеса. ДА има већи опћи и кардиоваскуларни морбидитет и морталитет. Адипогенеза, миоцити и миофибриле потичу из мезенхималних матичних станица (МС). Адипоцити се могу развијати директном конверзијом, а МС се различито диференцирају у васкуларном и не васкуларном базену. Ендотелне станице васкуларног дебела и масно ткиво везује повреда ендотела. Без ангиогенезе масно ткиво не може расти. Адипоцити који настану директном конверзијом МС привлаче инфламаторне станице које продукују неефективно инфламаторно масно ткиво. Ово је важна карика у настанку инсулинске резистенције. Претилост није хомогено стање. Постоје етничке разлике, доминација абдоминалне или периферне дебљине, хипертрофично (инфламирано) vs хиперпластично (супкутано) масно ткиво. 30-40% претилих бјелаца не развијају инсулинску резистенцију и метаболички синдром што је вјероватно у вези способности стварања хиперпластичног неинфламаторног ткива. Ектопично масно ткиво је озбиљан фактор ризика за ДА, чешће је повезана са дијабетесом тип 2 (ДМ2) него поткожна абдоминална дебљина, са коронарном болешћу и са канцером. Генетика је везана са ДМ2 (увеличани адипоцити, струк повећан и код мршавих особа) и са нефункционалним масним ткивом. Дијабетесну дислипидемију чини скупина атерогених липида. Двије основне компоненте су умјерено повећани триглицериди на таште и након јела, с нижем HDL. Потиче раст триглицеридима богатих липопротеина, хиломикрона и VLDL, small dense LDL и HDL. Масна јетра и хипергликемија су водећи разлог прекомјерне продукције великих VLDL партикла код ДМ2. Нову липогенезу у ДМ2 регулирају два транскрипторска фактора ChREBP, SREBP 1, а производе се VLDL, Аро СIII, триглицериди. Повећање VLDL 1 иницира производњу LDL ниске густоће и снижење HDL што представља атерогену тријаду. Закључак: Генетска предиспозиција за ДМ2 је повезана са рестриктивном адипогенезом и хипертрофичким масним станицама чак и када је BMI уредан. Код ДМ2 примарни циљ је терапија LDL, триглицерида и њихових распадних продуката и ниског HDL. У будућности терапеутски циљ треба бити и аро СIII те сви регулаторни механизми који доводе до липогенезе де ново код пацијената с дислипидемијом и поред максималне терапије са статинима.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Даутбеговић-Стевановић Д, Черим-Алдобашић А, Бадњевић-Ченгић А. "Multiple Endocrine Neoplasia Type 1". 1th Endocrinology and Diabetes Congress of Bosnia and Herzegovina; Сарајево, Април 2015, Book of abstracts: 70-71.	Научни рад на научном скупу међ. значаја

Кратак опис садржине: МЕН-1 је аутосомно-доминантно наслеђени синдром обиљежен туморима двије или више жлијезда и то најчешће паратиреоидних жлијезда, оточића гуштераче и хипофизе. Настаје као посљедица инактивирајуће мутације тумор супресорског гена МЕН 1 који кодира транскрипцијски фактор менин. У око 40% случајева МЕН-1 захваћене су све три наведене ендокрине жлијезде. Могуће су комбинације тумора и симптома, а клиничка слика је разноврсна и зависи од врсте и броја захваћених жлијезда. Дијагноза се поставља на темељу анамнезе, објективне клиничке слике, анализе хормоналног статуса, радиолошких претрага и генетског пробира. Терапија се заснива на хируршком уклањању доказаних тумора. Циљ рада: Нагласити потребу даље дијагностичке обраде након доказане неоплазије једне жлијезде. Приказ пацијентице са доказаном МЕН-1 без захваћене питуитарне жлијезде. Приказ случаја: Пацијентица С.К-М. старосне доби 52 године, јавила се на преглед ендокринологу у септембру 2014. године након утврђених повишених вриједности Са и паратхормона у серуму те ултразвучно

верифицираних увећаних доњих параштитних жлијезда. У јануару 2014.г оперирана је на Одјелу Г7 Хируршке клинике Универзитета у Минхену операцијом по Whipple-у након што је до тада утврђен тумор главе панкреаса. Патохистолошки налаз је указао на постојање високо диференцираног неуроендокриног тумора са ниским Ки67, али и мултиплим метастазама ниске пролиферације потврђеним периоперативним налазом ЦТ-а. На Институту за хуману генетику ЛМУ Мунхен урађена је генска анализа и потврђено да је пацијентка хетерозиготна носитељица мутације у МЕНИН-гену за ц.1378→ (р.Arg460*). У јуну и јулу 2014.г пацијентици су на контролним прегледима на Клиници у Минхену обављени ПЕТ/ЦТ, потом МРИ јетре, МРИ хипофизе и селарне регије. Постави се сумња по ПЕТ-у и МРИ абдомена на рецидив у тијелу панкреаса, али без једнозначног корелата на ЦТ-у. Према МРИ хипофизе и анализи хормона нема назнака за аденом хипофизе. С обзиром на хиперкалцемију 2,9 mmol/l повишене вриједности паратхормона од 124, налаз дензитометрије који укаже на T-score од -2,8 за подручје краљежака Л1-Л4 и T-score од -1,8 за проксимални фемур, индицира се урадити скинтиграфију паратироидеа. Налаз из октобра 2014. године потврди појачано накупљање радиофармака у пројекцији обје доње параштитне жлијезде. Екстирпација обје доње параштитне жлијезде учињена је почетком новембра 2014. г. У даљем лијечењу препоручује се поновни ПЕТ за шест мјесеци, годишња анализа хормона хипофизе и МРИ хипофизе сваке три године, периодично праћење вриједности Са и РТН те генски пробир браће, сестара и дјеце. Закључак: Према литератури, питуитарни тумори се у склопу МЕН-1 јављају у око 50-60% случајева. У презентираним раду, сликовном методом нити анализом хормоналног статуса питуитарне жлијезде није се доказало присуство тумора хипофизе. Препоруке су да се периодично врше наведене претраге због тога што су ови пацијенти у великом ризику од испољавања других тумора овог синдрома у даљем животу.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Да ли кандидат испуњава услове? ДА НЕ

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРУ

Биографија ментора (до 1000 карактера):

Сњежана Поповић-Пејичић, редовни професор и шеф Катедре за Интерну медицину Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, специјалиста интерне медицине, субспецијалиста ендокринологије, примаријус. Запослена је у Универзитетско клиничком центру Републике Српске, у Клиници за унутрашње болести (одјељењу ендокринологије са општом интерном медицином) и Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци. Завршила је Медицински факултет Универзитета у Сарајеву 1980. год., те је награђена дипломом Фонда "Хасан Бркић" због постигнутог одличног успјеха у току студија. Специјализирала је Интерну медицину на Медицинском факултету Универзитета у Загребу и положила 1988. год. специјалистички испит са одличним успјехом. Завршила је постдипломски студиј из Клиничке ендокринологије, такође на Медицинском факултету Универзитета у Загребу, те положила дипломски-субспецијалистички испит из ендокринологије, одличним успјехом. У току научне дијелатности посебно се усмјеравала у области дијабетологије и гојазности, те је одбранила докторску дисертацију на тему кардиоваскуларне аутономне неуропатије у дијабетесу; као и у области штитасте жлијезде и старења (из којих је објавила магистарски рад), те остеопорозе.

У оквиру научно-стручног рада усавршавала се на Медицинском факултету, Универзитета у Бечу у области дијабетологије, посебно примјене терапијске едукације обољелих од дијабетеса - "Функционалне инсулинске терапије", као и у Стено дијабетес центру у Копенхагену. Након проведених „Score Diabetes тренинга за клинички рад на пољу дијабетеса и гојазности у Прагу, Будимпешти, Берлину и Атини добила је сертификат европског стручњака на пољу гојазности - „Specialist Certification of Obesity Professionals in Europe“.

У оквиру научно-стручне дјелатности објавила је као аутор и коаутор 15 публикација: 4 монографије, 1 универзитетски уџбеник, коаутор је у зборнику радова АНУРС-а, уредник и аутор је у 2 зборника радова са међународног научног скупа, 5 клиничких водича и 1 клиничког протокола. Аутор је или члан ауторског тима у 178 научних радова објављених у часописима међународног и националног значаја и зборницима националних и међународних дијабетолошких и ендокринолошких научних скупова. Активно је учествовала у раду више од 100 међународних конгреса из области ендокринологије и дијабетологије и одржала преко 50 предавања по позиву на међународним научним скуповима. Учествовала је у изради 12 међународних и националних пројеката, као руководилац или сарадник на пројекту и 6 клиничких студија као главни истраживач.

Била је Предсједник организационог и научног одбора "Првог конгреса дијабетолога Републике Српске са међународним учешћем" одржаног 2013 год. као и предсједник "Другог конгреса ендокринолога и дијабетолога Републике Српске са међународним учешћем" одржаног марта 2017 год. Члан је Одбора за хроничне незаразне болести, Академије наука и умјетности Републике Српске (АНУРС). Члан је уређивачког одбора интернационалног часописа United States Journal Cardiovascular Endocrinology. Члан је бројних домачих и међународних професионалних удружења. Оснивач је и предсједник Удружења ендокринолога и дијабетолога Републике Српске од 2007 год. Члан је European Association for the Study of Diabetes (EASD); American Diabetes Association (ADA); European Society of Endocrinology (ECE); Central European Diabetes Association (CEDA)/Federation of International Danube Simposia on Diabetes Mellitus (FID); Удружења за остеопорозу Републике Српске (подпредсједник од 2003-2007); Удружења тиреолога Републике Српске; Српског тиреоидног друштва Републике Србије.

У току свог дугогодишњег научно-истраживачког и стручног рада добила је бројна признања и награде. 2012. године додјелена јој је „Повеља Коморе доктора медицине Републике Српске за научно-истраживачки рад“; 2013. године „Захвалница Академије наука и уметности Републике Србије за успјешну организацију научног дјела Првог конгреса дијабетолога Републике Српске са међународним учешћем“. Обављала је функцију Националног координатора за дијабетес мелитус Републике Српске пуних 11 година, од 2006. до 2017. год. За постигнуто унапређење дијабетолошке здравствене заштите у Републици Српској додјелено јој је „Признање Министарства здравља и социјалне заштите Републике

Српске за професионални и лични допринос у области унапређења контроле шећерне болести у Републици Српској“ .

Биографија коментора (до 1000 карактера):

Проф. др Момир Миков (коментор) је редовни професор на Катедри за фармакологију на Медицинском факултету у Новом Саду, као и Медицинском факултету у Бања Луци. Медицински факултет је дипломирао 1980. год. са просечном оценом 9.93. Одбранио је Магистарски рад 1983.год. и стекао звање Магистра медицинских наука. Одбранио је докторску тезу 1986. год. и стекао звање Доктор медицинских наука. Положио специјалистички испит из Клиничке фармакологије 1988.год. и стекао звање Специјалиста клиничке фармакологије. Чланство у стручно-научним организацијама: Секција за клиничку Фармакологију Српског љекарског друштва: Предсједник 2009-2015, Замјеник Предсједника 2015 – ...; Члан Академије Медицинских Наука Српског Медицинског Друштва 2013- ...; ЕАСРТ: представник Секције за Клиничку фармакологију Српског љекарског друштва; IUPHAR - делегат у Одјељењу за метаболизам љекова и транспорт; Српско Фармаколошко Друштво; Члан Међународног друштва за проучавање Ксенобиотика, Controlled Release Societi Новог Зеланда и Аустралијског Pharmaceutical Sciences Association; Уредник међународног научно-стручног часописа "Hospital Pharmacology-International Multidisciplinary Journal", www.hophonline.org. Запослење: Професор за фармакологију и токсикологију на Универзитету у Новом Саду; Шеф катедре на Медицинском факултету (медицине и стоматологије и енглеских медицинских студија у Новом Саду); Професор фармакокинетице и клиничке Фармације, Медицински факултет, Фармацеутски факултет Универзитета у Бања Луци; Члан Комисије за отрове у Србији; Професор на катедри за фармацију, Универзитет Отаго, Нови Зеланд (2004-2008); Професор на Фармацеутском факултету, Универзитет у Црној Гори. Постдокторско истраживање: ВБ, Лондон, Медицински факултет болница St. Mari, Одјељење биохемијске фармакологије, Imperial College (1986-1989). Међународна сарадња: Катедра за Фармакологију, Медицински факултет, Бања Лука (БИХ); Катедра за Фармакологију и Токсикологију, Медицински факултет у Скопљу, Македонија; Катедра за фармакологију, Медицински факултет Универзитета у Подгорици (Црна Гора); Фармацеутски факултет, Curtin Univerzitet, Перт, Аустралија. Научне активности: Истраживање метаболичких љекова ин виво и ин витро, Развој аналитичких метода за метаболичка испитивања; Изумитељ жучних киселина као нових антидијабетика; 4 патента; Руководилац научних пројеката/главни истраживач/клинички истраживач на више од 60 студија биоеквиваленције и клиничких студија; Супервизор више од 20 доктора наука и МСЦИ постдипломаца на националном и међународном нивоу. Награде: Награда Српског љекарског друштва за научно-истраживачки рад 2004. године; Награда Војних фармацеутских лабораторија Грчке Армије 2003. године; Награда за научни допринос војних фармацеутских лабораторија и Панхеленског удружења фармацеута Грчке 1994. године; награда за Војну фармацеутску лабораторију од Грчке војске. Публикације: Аутор је више од 200 публикација: књига, чланака из часописа, предавања по позиву. Аутор је: 5 књига (једна од њих је монографија о жучним киселинама на енглеском језику чији је уредник и аутор), 101 рад у међународним часописима са СЦИ листе, од тога 18 у водећим часописима; 39 радова у домаћим часописима и 175 саопштенња на домаћим и страним научним скуповима. Међу првима је у земљи увео истраживања у области метаболизма лијекова и других ксенобиотика. Открио је и патентирао хипогликемијско и хиполипемичко дејство деривата жучних киселина као први у свијету, четири патента (један из 2000. Године, један из 2004, а друга два из 2009. год), објавио је више радова из те области и тиме допринио разумјевању улоге жучних киселина у третману дијабетеса. Оснивач је три истраживачке групе које изучавају жучне киселине као антидијабетике и модификаторе ресорпције и то једне у Новом Саду на Катедри за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију Медицинског факултета у Новом Саду, друге у Новом Зеланду у Отаго универзитету, а потом у Аустралији у Перту, које међусобно сарађују. Изучава значај цријевне микрофлоре за дејство и метаболизам лијекова. Његови радови су дали основу за разумјевање жељених и нежељених дејстава лијекова на примјер парацетамола која настају као посљедица метаболизма цријевном микрофлором.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Pejicic S , Todorovic-Djilas Lj, Milanovic M. Characteristics of Autonomic Neuropathy of Cardiovascular System depending on the Type of Diabetes. <i>Obes Rev</i> 2005; 6 (suppl 1) : 179-182.
2.	Popović-Pejičić S , Soldat-Stanković V, Malešević G, Dunović S. The effect of functional insulin therapy in glycaemic parameters in type I Diabetes Mellitus. <i>Curr Top Neurol Psych Relat Discip.</i> 2011;Vol 19, No 2 :7-14.
3.	Figurek A, Spasovski G, Popovic-Pejicic S . FGF23 Level and Intima –Media thickness are Elevated From Early Stages of Chronic Kindey Disease. <i>Therapeutic Apheresis and Dialysis</i> 2017; 1-9.
4.	Popović-Pejičić S , Soldat Stanković V. Metformin – a new perspective an old antidiabetic drug. <i>Cardiovascular Endocrinology</i> 2015; 4: 17 -21.
5.	Risović I, Vlatkovic V, Popovic-Pejicic S , Trbojević–Stankovic J. The relationship between leptin level, inflammation and volume status in maintenance hemodialysis patient . <i>Therapeutic Apheresis and Dialysis</i> DOI: 10.1111/1744-9987.12750, 2018
6.	Mikov M , Đanić M, Pavlović N, Stanimirov B, Goločorbin-Kon S, Stankov K, Al-Salami H. Potential applications of gliclazide in treating type 1 diabetes mellitus: formulation with bile acids and probiotics. <i>Eur J Drug Metab Pharmacokinet</i> , 2018; 43(3): 269-80.
7.	Lalić-Popović M, Vasović V, Milijašević B, Goločorbin-Kon S, Al-Salami H, Mikov M . Deoxycholic acid as a modifier of the permeation of gliclazide through the blood brain barrier of a rat(2013) <i>Journal of Diabetes Research</i> , 2013, art. no. 598603, http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84879378232&partnerID=40&md5=db8aae16874ad2f4ae61998f50e2f11d
8.	Mikov M , Kuhajda K., Kandrac J. Current aspects in pharmacologic use of bile acids [Savremeni pravci farmakoloske primene zucnih kiselina.](2003) <i>Medicinski pregled</i> , 56 (5-6), pp. 237-242. http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0642343873&partnerID=40&md5=efe172d7e28d00e241ab2fdd0b1b7182
9.	Pavlović N, Stankov K, Mikov M . Probiotics - Interactions with Bile Acids and Impact on Cholesterol Metabolism (2012) <i>Applied Biochemistry and Biotechnology</i> , 168 (7), pp. 1880-1895. http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84874461894&partnerID=40&md5=7012618fa31ef0c21b85aa73657b6a53
10.	Mathavan S, Mikov M , Goločorbin-Kon S, Al-Salami H. Diabetes development increased concentrations of the conjugated bile acid, taurocholic acid in serum, while treatment eith microencapsulated-taurocholic acid exerted no hypoglycaemic effects. <i>Eur J Pharm Sci</i> , 2017; 106:1-9.

Да ли ментор и коментор испуњавају услове?

ДА

НЕ

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Дејство пробиотика и жучних киселина на метаболичке параметре код пацијената са новооткривеном шећерном болести типа 2

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

IV.2 Предмет истраживања

Шећерна болест типа 2 је хетерогена група обољења карактеризирана различитим степенима инсулинске резистенције, поремећеним дјеловањем и/или лучењем инсулина уз увећање производње глукозе у јетри процесом глуконеогенезе. Хипергликемија је одговорна за настанак хроничних компликација на мултиплим органским системима, чиме се увелико смањује квалитет живота, као и животни вијек болесника, а друштву задају големи издаци. Током протеклих десетљећа, учесталост шећерне болести типа 2 се брзо повећала. Сматра се да ће до 2035. године од дијабетеса обољети 592 милиона људи широм свијета. Патогенеза шећерне болести типа 2 укључује и генетске и околичне факторе, међу којима микроорганизми цријева играју важну улогу. Људско цријево је домаћин билионима микроорганизама, укључујући хиљаде бактеријских врста које утичу на бројне биолошке функције и метаболизам код људи. Недавне студије су показале да цријевна микрофлора (микробиота) игра важну улогу у патогенези и метаболичком поремећају шећерне болести типа 2. Цријевна микрофлора која се састоји од најмање 10^{14} бактерија различитих врста; практички се проматра као сложени екосистем. Промјене у цријевној микрофлори могу мијењати ентероендокрине сигнале послане у централни нервни систем. Поремећај нормалне цријевне микрофлоре изазван висококалоричном храном богатом мастима и шећерима изазива системску, благу хроничну упалу те доводи до метаболичких болести попут гојазности и шећерне болести типа 2. Сани и сар. први су показали директну улогу цријевних бактерија на инсулинску резистенцију.

Према дефиницији Свјеске здравствене организације, пробиотици се данас дефинишу као живи микроорганизми који примјењени у адекватним количинама испољавају повољно дејство на људско здравље. Најчешће врсте пробиотика су бактерије које производе лактичну киселину. Те се бактерије често у индустрији користе за ферментацију млијечних производа који имају благотворан учинак на функционирање имуног система и пробавног тракта домаћина. Најчешће кориштени пробиотици укључују одређене типове стрептокока, лактобацила и бифидобактерија, али и неке друге непатогене бациле као што су *E coli Nissle 1917* и гљивице попут *Saccharomyces boulardii*. Конкретно, бактерије рода *Lactobacillus* (нормални становници цријева и вагине, изолирано 56 врста) и *Bifidobacterium* (нормални становници дебелог цријева, изолирано 30 врста) су најчешће кориштени код људи.

Фармаколошки учинци пробиотика

Да би били успјешни, пробиотици требају имати сљедеће особине:

- организми морају бити у потпуности идентификовани: род, врста и сој;
- морају бити сигурни за употребу: не смију бити токсични или патогени, нити смију бити носиоци гена одговорног за бактеријску резистенцију;

- морају бити способни преживјети у цријевима, бити отпорни на дејство желучне киселине и дејство жучних киселина, те моћи бар за кратко стећи способност да се адхерирају, умноже и одрже у цријевима;
- морају остати вијабилне за вријеме производње, складиштења и кориштења;
- морају имати доказане корисне ефекте по домаћина: производња антимикуробних супстанци и антагонизам према патогеним бактеријама те имати проведenu барем једну клиничку студију фазе 2 са документованим корисним ефектима.

Прецизни механизми дејства пробиотика још нису у потпуности разјашњени. Потенцијални механизми укључују:

- инхибицију адхезије и раста потенцијалних патогена (такмичење за храну и адхезиона мјеста, продукција антимикуробних супстанци-дефензин, закисељавање средине продукцијом ферментације хране, уклањање гас продукујућих бактерија одговорних за декоњугацију жучних соли),
- побољшање баријерне функције цријевне мукозе и резистенција колонизације (нормализација цријевне пермеабилности, појачање продукције муцина, побољшање мукозне регенерације),
- побољшање локалног мукозног и системског имуног одговора (стимулација или појачање продукције sIgA, активности ћелија природних убица –NK, фагоцитне активности леукоцита, пролиферативне активности Т и Б ћелија, производње цитокина).

Пробиотици су намјењени за оралну употребу. Сходно концентрацији броја пробиотичких бактерија у капсули (10^9 бактерија/г односно 10^9 CFU-colony forming unit), препоручена је и одговарајућа доза лијека дневно. Нежељени ефекти након узимања млијечнокиселинских бактерија су веома ријетки (рјеђе од 1 на 10 000 пацијената који узимају лијек). Нису утврђене клинички значајне интеракције са осталим лијековима. Клиничке индикације за примјену пробиотика су: акутни прољеви; прољеви узроковани антибиотикима (antibiotics associated diarrhea); у склопу ерадикацијске терапије код инфекције с бактеријом *Helicobacter pylori*, код синдрома иритабилног цријева посебно дијареалног облика; упалних аутоимуних болести цријева попут Кронове болести, улцерозног колитиса; гастроентеритиса узрокованих бактеријом *Clostridium difficile*; превенцији и третману алергијских реакција; превенцији зубног каријеса.

У новије вријеме све је већи број клиничких истраживања и доказа који указују на значајну повезаност између пробиотичке потрошње и метаболичког профила код болесника са шећерном болести типа 2. Међутим, потенцијални механизми који се темеље на самим учинцима пробиотика на параметре гликемијске контроле, нису у потпуности разјашњени. Претпоставља се да један од главних механизма подразумјева појачано излучивање глукагон сличног пептида 1 (GLP-1) из ентероендокриничких L-станица ради побољшања метаболизма угљикохидрата, смањења глукотоксичности те повећања инзулинске осјетљивости циљних ћелија.

Al-Salami и сарадници су показали да пробиотици снижавају ниво глукозе тако што смањују упалу и спречавају уништавање бета станица гуштераче у животињским моделима. Међутим, клиничке студије које су проведене на људима који су користили разне врсте пробиотика, дале су различите резултате. Док неке студије нису доказале позитиван утицај пробиотика, друге су показале значајно смањење нивоа глукозе у крви. Осим тога, величине узорка тих студија су мале.

Данас је познато да жучне киселине дјелују као сигнални молекули и остварују како ендокрина тако и паракрина дејства, везано за синтезу и хомеостазу жучних киселина,

метаболизам липида и глукозе, енергетски метаболизам ћелије, модулацију имуног система и одговора, активацију апоптозе, антибактеријски ефекат, микроциркулацију и регенерацију јетре. Три, а по неким четири сигнална механизма су одговорна за наведене улоге жучних киселина, а то су:

- а) активација пута mitogen-activated protein kinase (МАРК),
- б) везивање за мембранске рецепторе жучних киселина,
- ц) активација нуклеарних рецептора и модулација јонског протока што доводи до активације NADPH оксидазе, смањења волумена ћелије и апоптозе.

Жучне киселине представљају коначни продукт катаболизма холестерола у људском организму. У јетри се синтенизирају тзв. примарне жучне киселине (холна и хенодезокс холна киселина), из којих у цријеву дјеловањем цријевних бактерија настају секундарне жучне киселине, деоксихолна и литохолна киселина. Студије у протеклим десетљећима откривају да жучне киселине сигнализирају молекуле које регулирају метаболизам липида, глукозе и енергије. Ова регулаторна функција жучних киселина претежно је посредована рецептором farnesoid X (FXR) и рецептором Г протеина повезаног с жучном киселином и Г протеин везаним рецептором TGR5. Повезаност ЖК и регулације гликемије уочена је када је код пацијената са дијабетесом типа 2, ради регулисања дислипидемије примјењен холестирамин, дериват жучне киселине, који је осим снижавања вредности укупног и LDL- холестерола, снизио гликемију за 13%. Утицај FXR на метаболизам глукозе и даље је предмет дискусије. Од секундарних жучних киселина у превенцији и лијечењу се користи урсоеоксихолна киселина која се у малим количинама налази у људској жучи. Најчешће се примјењују приликом отапања холестеролских жучних каменаца; за лијечење билијарног рефлуксног гастритиса; за лијечење примарне билијарне цирозе.

Фармаколошки учинци урсоеоксихолне киселине

Након оралне примјене, инхибицијом цријевне апсорпције холестерола и смањеном секрецијом холестерола у жуч, смањује се сатурација жучи холестеролом. Постепено отапање холестеролних жучних каменаца се вјеројатно јавља као посљедица дисперзије холестерола и стварања текућих кристала. Према тренутним сазнањима, дјеловање урсоеоксихолне киселине у холестатским болестима јетре се вјеројатно заснива на релативној супституцији липофилних, попут детерџента, токсичних жучних киселина, хидрофилном цитопротективном нетоксичном урсоеоксихолном киселином; на побољшаном секреторном учинку хепатоцита; те на имунорегулаторним процесима. Орално примијењена урсоеоксихолна киселина брзо се апсорбира у јејунуму и горњем илеуму пасивним, те активним транспортом у терминалном илеуму. Апсорпција је углавном 60-80%. Након апсорпције, жучна киселина у јетри готово у потпуности је коњугирана аминокиселинама глицином и таурином, те се тада излучује билијарно. Клиренс првог пролаза кроз јетру износи до 60%. Овисно о дневној дози и темељној болести, односно стању јетре, у жучи се таложи хидрофилнија урсоеоксихолна киселина. С друге стране је примијењено релативно смањење других липофилнијих жучних киселина. У цријеву се дјеломично одвија бактеријска разградња на 7-кето-литохолатну и литохолатну киселину. Литохолатна киселина је хепатотоксична и узрокује оштећење паренхима јетре у неколико животињских врста. Код људи се апсорбира само врло малим дијелом. Тај дио је детоксифициран сулфацијом у јетри, те се тада поновно излучује билијарно и коначно, фецесом. Биолошко полувријеме елиминације урсоеоксихолне киселине је 3,5 – 5,8 дана.

Урсоеоксихолна киселина уколико се користи у комбинацији са лијековима: холестирамин, холестипол, антацидима који садрже алуминијум оксид, смањује дејство

наведених лијекова. Ако се проводи лијечење циклоспорином, неопходно је контролисати количину циклоспорина у крви. Урсодеокихолна киселина појачава дејство наведеног лијека. Ако се урсодеокихолна киселина користи за растварање жучног каменца, није пожељно узимати лијекове који садрже естрогене хормоне или клофибрат. Ови лијекови могу да допринесу формирању жучног каменца и тиме дјелују супротно дејству урсодеокихолне киселине на растварање каменца.

Из литературних извора, нама доступних студија, улога жучних киселина на метаболичке параметре углавном је истраживана на анималним моделима. Оскуднији су подаци који показују да употреба секвестраната жучних киселина у комбинацији са пероралним антидијабетикама, смањује гликемијске параметре, али и LDL холестерол. Због свега наведеног фокус нашег истраживања ће се темељити на утјецају пробиотика и жучних киселина на гликемијску контролу, али и на потенцијалну интеракцију између метформина, пробиотика и жучних киселина као и терапијски одговор код пацијента.

Kobyliak са сарадницима у рандомизираној, двоструко-слијепој, плацебом контролираној студији која је укључила 53 пацијента са дијабетесом типа 2 који су примали пробиотике, су доказали значајну редукуцију инсулинске резистенције, гликозилираног хемоглобина у односу на плацебо групу.

Такођер, метаанализа 12 рандомизираних, контролираних истраживања показала је да комбинација пробиотика и пероралних антидијабетика сигнификантно смањује инсулинску резистенцију, гликозилирани хемоглобин и побољшава гликемијску контролу наташте и постпрандијално.

Hulston и сарадници су установили да пробиотици спречавају напредовање инсулинске резистенције код претилих особа, што има битан утјецај на метаболизам глукозе.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе

Sanchez-Garcis A, Sahebakar A, Simental-Mendia M, Simental-Mendia LE. Effect of ursodeoxycolic acid on glycemic markerrs: A systemic review and meta.-analysis of clinical trials. Pharmacol Res. 2018; 135:144-149.

(Најновија метаанализа клиничких студија је доказала снижење глукозе у плазми наташте, HbA1C и инсулинске концентрације уз позитиван ефекат на хомеостазу глукозе.)

Kobyliak N, Kondratiuk K, Kyriienko D, Mykhalchyshyn G. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: randomized clinical trial. Int J Mol Sci 2015 Apr; 16(4):7493-7519.

(Кобилиак са сарадницима у рандомизираној, двоструко-слијепој, плацебом контролираној студији које је укључила 53 пацијента са ШБ типа 2 који су примали пробиотике, су доказали статистички значајну редукуцију инсулинске резистенције, гликозилираног хемоглобина у односу на плацебо групу.)

Li C, Li X, Han H, Cui H, Peng M, et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Medicine (Baltimore) 2016 Jun; 95(26):e4088
Yao K, Zeng LHe Q, Wang W, Lei J i Zou X. Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in

type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. Med Sci Monit 2017; 23:3044-3053

Tonucci LB, Dos Santos KMO, Ferreira CLDLF, Ribeiro SMR, De Oliveira LL, Martino HSD. Gut microbiota and probiotics: Focus on diabetes mellitus. J Crit Rev in Food Sc and Nutr 2017 Okt; 57(11): 2296-2309.

(Метанализе рандомизираних, контролираних студија су показале различите резултате, са једне стране бенефит пробиотика на регулацију и контролу гликемија и липидног статуса, са друге стране без ефекта на регулација гликемија.)

Hulston CJ, Churnside AA, Venables MC. Probiotics supplementation prevents high-fat, overfeeding-induced insulin resistance in human subjects. Br J Nutr 2015 Feb28; 113(4):596-602.

(Hulston и сарадници су установили да пробиотици спречавају напредовање инсулинске резистенције код претилих особа, што има битан утјецај на метаболизам глукозе.)

Al-Salami H, Butt G, Fawcett JP, Tucker IG, Golocorbin-Kon S et al. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2008 apr-Jun; 33(2):101-6.

(Al-Salami и сарадници су показали да пробиотици снижавају ниво глукозе тако што смањују упалу и спречавају уништавање бета станица гуштераче у животињским моделима.)

Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. Nature 2012;489(7415):242-9.

(Претпоставља се да један од главних механизма дјеловања пробиотика на гликемијске параметре подразумева излучивање глукагон сличног пептида 1 из ентероендокриничних Л-станица ради побољшања метаболизма угљикохидрата, смањења глукотоксичности те повећања инсулинске осјетљивости циљаних ћелија.)

Garg A, Grundy SM. Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A short-term, double-blind, crossover trial. Ann Intern Med 1994;121:416-22.

(Повезаност жучних киселина и регулације гликемија уочена је код пацијената са шећерном болести типа 2 у склопу регулација дислипидемије.)

Taoka H, YokoYama Y, Morimoto K, Kitamura N, et al. Role of bile acids in the regulation of the metabolic pathways. World J Diabetes. 2016; 7(13): 260–270.

Prawitt J, Caron S, Staels B. Bile acid metabolism and the pathogenesis of type 2 diabetes. Curr Diab Rep 2011;11:160-6.

(Регулаторна функција жучних киселина (ЖК) у метаболизму липида и глукозе посредована је рецептором фарнесоид X и рецептором Г протеина повезаног са ЖК и Г протеин везаним рецептором TGR5.)

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract 2014; 103:137–149.
2. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. Lipids Health Dis 2016; 15:108.
3. Hansen AK, Hansen CHF, Krych L, Nielsen DS. Impact of the gut microbiota on rodent models of human disease. World J Gastroenterol 2014; 20:17727.
4. Bienenstock J, Kunze W, Forsythe P. Microbiota and the gut-brain axis. Nutr Rev 2015; 73 suppl

1:28–31.

5. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(7):1761–72.
6. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ et al. The International scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Rev Gastro Hepatol* 2014; doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
7. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6(1): 39–51.
8. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol* 2010;160(3): 295–304.
9. Huys G, Botteldoorn N, Delvigne F, De Vuyst L, Heyndrickx M et al. Microbial characterization of probiotics—Advisory report of the Working Group “8651 Probiotics” of the Belgian Superior Health Council (SHC). *Mol Nutr Food Res* 2013; 57(8): 1479–1504.
10. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic Mechanisms of Action. *Ann Nutr Metab* 2012; 61:160–174.
11. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006 Jun 1; 83(6):1256–64.
12. Kneifel W, Salminen S, et al. Probiotics and health claims. John Wiley and Sons; 2010 Dec 1.
13. Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. Exercise, nutrition and immune function. *J Sports Sci* 2004 Jan 1; 22(1):115–25.
14. Kasińska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125(11):803–13.
15. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489(7415):242–9.
16. Al-Salami H, Butt G, Fawcett JP, Tucker IG, Golocorbin-Kon S et al. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2008 apr-Jun; 33(2):101–6.
17. Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. Effect of Probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A clinical trial. *Iran J Med Sci* 2013 Mar; 38(1):38–43.
18. Yao K, Zeng L, He Q, Wang W, Lei J et al. Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Med Sci Monit* 2017; 23:3044–3053.
19. Keitel V, Reich M, Sommerfeld A, Kluge S, Kubitz R et al. Role of the bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) in liver damage and regeneration. *Eur J of Med Res* 2014; 19 (Suppl 1): S21.
20. Keitel V, Kubitz R, Häussinger D. Endocrine and paracrine role of bile acids. *World J Gastroenterol* 2008, 14: 5620–5629.
21. Pols TW, Noriega LG, Nomura M, Auwerx J, Schoonjans K: The bile acid membrane receptor TGR5 as an emerging target in metabolism and inflammation. *J Hepatol* 2011, 54: 1263–1272.
22. Taoka H, YokoYama Y, Morimoto K, Kitamura N, et al. Role of bile acids in the regulation of the metabolic pathways. *World J Diabetes*. 2016; 7(13): 260–270.
23. Prawitt J, Caron S, Staels B. Bile acid metabolism and the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2011;11:160–6. 49.
24. Garg A, Grundy SM. Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A short-term, double-blind, crossover trial. *Ann Intern Med* 1994;121:416–22.
25. Bojana Andrejić Višnjić. Utjecaj sintetske i prirodne žučne kiseline na oksidativni stres i apoptozu hepatocita. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu 2015.
26. Concordia International-formerly AMCo. Ursodeoxycholic acid 250 mg capsules. Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7253> (14.01.2016.).
27. Itoh Susumu, Kanazuka A, Akimoto T. Case report: Combined treatment with ursodeoxycholic acid and pioglitazone in a patient with nash associated with type 2 diabetes and psoriasis. *Dig Dis Sci*, November 2003; volume 48(11):2182–2186.
28. Staels B, Handelsman Y, Fonseca V. Bile acid sequestrants for lipid and glucose control. *Curr Diab Rep* 2010; 10(1): 70–77.
29. Takebayashi K, Aso Y, Inukai T. Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2

diabetes. *World J Diabetes* 2010 Nov 15; 1(5): 146–152.

30. Kobyliak N, Kondratiuk K, Kyriienko D, Mykhalchyshyn G. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: randomized clinical trial. *Int J Mol Sci* 2015 Apr; 16(4):7493-7519.
31. Li C, Li X, Han H, Cui H, Peng M, et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016 Jun; 95(26):e4088.
32. Yao K, Zeng LHe Q, Wang W, Lei J i Zou X. Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Med Sci Monit* 2017; 23:3044-3053.
33. Hulston CJ, Churnside AA, Venables MC. Probiotics supplementation prevents high-fat, overfeeding-induced insulin resistance in human subjects. *Br J Nutr* 2015 Feb28; 113(4):596-602.
34. Basak RC, Chatterjee AM i Sarma PSA. An overview on management of diabetic dyslipidaemia. *J of Diabetes and Endocrinol* 2013 Aug;4(3): 27-36.
35. Walter J, Tannock GW, Tilsala-Timsjarvi A, Rodtong S, Loach DM et al. Detection and identification of gastrointestinal *Lactobacillus* species by using denaturing gradient gel electrophoresis and species-specific PCR primers. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66:297-303.
36. Perwaiz S, Tuchweber B, Mignault D, Gilat T, Yousef IM. Determination of bile acids in biological fluids by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J Lipid Res* 2001; 42(1): 114-9.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

IV.4 Циљеви истраживања

- 1) Испитати како пробиотик утиче на метаболичке параметре (контролу гликемија, липидног профила) и параметре упале код пацијената са шећерном болести типа 2
- 2) Испитати како урсодеоксихолна киселина утиче на метаболичке параметре (контролу гликемија, липидног профила) и параметре упале код пацијената са шећерном болести типа 2
- 3) Испитати да ли комбинација пробиотика и урсодеоксихолне киселине утиче на метаболизам глукозе, липида и параметре упале код пацијената са шећерном болести типа 2.

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

Нулта хипотеза

Употреба пробиотика, урсодеоксихолне киселине и комбинирана примјена пробиотика и урсодеоксихолне киселине немају значаја на побољшање метаболичких параметара код пацијената са шећерном болести типа 2

Радне хипотезе

1. Примјена пробиотика снижава ниво гликемија наташте и постпрандијално, као и ниво липида (LDL холестерола и триглицерида) и упалних маркера код пацијената са шећерном болести типа 2.
2. Примјена урсодеоксихолне киселине снижава ниво гликемија наташте и постпрандијално, као и ниво липида (LDL холестерола и триглицерида) и упалних маркера код пацијената са шећерном болести типа 2.
3. Заједничка примјена пробиотика и урсодеоксихолне киселине регулишу гликемијски статус те снижавају ниво липида (LDL холестерола и триглицерида) и упалних маркера код пацијената са шећерном болести типа 2.
4. Примјена пробиотика, урсодеоксихолне киселине или истовремена примјена пробиотика и урсодеоксихолне киселине значајно регулишу гликемије и липидни статус код пацијената са шећерном болести типа 2 у односу на контролну групу.
- 5.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Пробиотици доказано снижавају ниво гликемије наташте и постпрандијално код пацијената са шећерном болести типа 2. Резултати који ће се добити овим истраживањем би требали показати да употреба пробиотика код пацијената са шећерном болести типа 2 на пероралној терапији метформином, утиче тако што смањује ниво гликемија, липида и упалних маркера.

Употреба жучних киселина у лијечењу шећерне болести типа 2 није довољно истражена на људским моделима, али је бенефит на регулацију дислипидемије одавно познат. Ово истраживање ће показати да употреба жучних киселина у комбинацији са метформином снижава ниво гликемија и липида код пацијената са шећерном болести типа 2. Бити ће добар темељ и "одскочна даска" за нове терапијске опције у лијечењу како предиабетеса, тако и шећерне болести типа 2.

Добијени резултати ће нам указати на могућности шире примјене пробиотика или жучних киселина код новооткривених пацијената са шећерном болести типа 2, на самим почецима, као и учинак истих на метаболичке параметре, без/са третирањем пацијената са пероралним хипогликемицима попут метформина.

Познавајући фармаколошке и фармакодинамске ефекте пробиотика и жучних киселина, потом врло малу стопу јављања нежељених ефеката истих, можемо са сигурношћу рећи да

њихова широка примјена код пацијената са шећерном болести типа 2 може побољшати метаболички учинак глукозе и липида у крви и цријевној слузници, али и смањити напредовање атеросклеротског процеса на интими крвног суда, снижавајући ниво упалних маркера.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ

IV.7 План рада и временска динамика

Фаза 1: Планирање истраживања: прикупљање литературних података и сагледавање владајућих ставова, дефинисање типа истраживања, планирање временских оквира истраживања, прикупљање сагласности релевантних институција у којима ће се вршити истраживање. (јануар, фебруар)

Фаза 2: Одабирање пацијената, информисање пацијената о истраживању. (јануар, фебруар, март)

Фаза 3: Спровођење истраживања (јануар, фебруар, март, април, мај, јуни)

Фаза 4: Прикупљање и обрада података. (мај, јуни, јули, август, септембар, октобар, новембар, децембар)

Фаза 5: Статистичка анализа података, објава научних радова у научним часописима са импакт фактором и писање докторске тезе. (март, април, мај, јуни, јули, август, септембра, октобар, новембар, децембар)

План рада и временска динамика су одговарајући? ДА НЕ

IV.8 Метод и узорак истраживања

Испитивање ће бити обављено са пацијентима обољелим од новооткривене шећерне болести типа 2. Студија ће бити дизајнирана као моноцентрична, отворена, рандомизована, контролирана те обухвата период од јануара до децембра 2019. године. У испитивање ће бити укључено 120 пацијената оба пола са нооткривеном шећерном болести типа 2 који ће бити подијељени у четири групе (30 пацијената у свакој групи). Испитивање ће бити проведено на Служби за унутрашње болести Кантоналне болнице Зеница те на Катедри за фармакологију, Медицинског факултета, Универзитета у Бањој Луци. Протокол студије ће бити проведен у складу са Хелсиншком декларацијом, као и у складу са националним захтјевима за спровођење клиничких испитивања на људима.

Испитаници обољели од шећерне болести типа 2 ће морати да испуне сlijедеће услове за укључивање у испитивање:

- a) Потписан информирани пристанак
- б) Старосна доб > 35 година
- ц) $BMI \geq 25$
- д) Амбулантни пацијенти
- е) Шећерна болест типа 2 дијагностицирана уназад шест мјесеци
- ф) Пацијенти са хипертензијом који су на терапији аце инхибиторима
- г) Пацијенти са дијагностицираном и нелијеченом дислипидемијом.

Дијагнозу шећерне болести типа 2 смо поставили водећи се смјерницама Америчке асоцијације за дијабетес: GUP наташте $\geq 7,0$ ммол/л, GUP два сата након оброка (OGTT) $\geq 11,1$ ммол/л те HbA1c $\geq 6,5\%$; према ADA смјерницама циљне вриједности холестерола < 4,5 ммол/л, триглицериди < 1,7 ммол/л, HDL холестерол > 1,02 ммол/л, LDL холестерол < 1,81 ммол/л.

Критеријуми за неукључивање испитаника у испитивање:

- 1) Старосна доб < 35 година
- 2) Шећерна болест типа 1
- 3) Хроничне гастроинтестиналне болести (пептички улкус, Кронава болест, улцерозни колитис изузев синдрома иритабилног цријева)
- 4) Болести бубрега (нефротски синдром, хронична ренална инсуфицијенција од 3-5 стадија)
- 5) Акутни инфаркт миокарда, тешки облици кардијалне декомпензације, нестабилна ангина пекторис
- 6) Трудноћа
- 7) Узимање витамина, минерала, антибиотика, пробиотика унатраг мјесец дана.

Критеријуми за искључивање из студије:

- 1) У случају акутне компликације или потребе за било којом клиничком интервенцијом која захтјева додатну терапију
- 2) Ако се развије нежељена реакција/догађај, која сама по себи условљава искључивање из студије
- 3) Ако дође до непоштовања усвојеног плана клиничког испитивања
- 4) На лични захтјев
- 5) Одлуком главног испитивача.

Лијекови који ће се користити у истраживању:

1. Метформин таблете у дози од 850 мг заштићеног имена Siofor, произвођача Berlin-Chemie AG (Menarini group), Берлин, Њемачка (регистриране на тржишту Босне и Херцеговине). Дневна доза лијека 3 пута по 1 таблета у трајању 120 дана.
2. Пробиотик у облику капсула који садржи 10^8 до 10^{10} бактерија *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Bifidobacterium BB 12* заштићеног имена Normia, произвођача Јадран галенски лабораториј, Ријека, Хрватска. Дневна доза лијека 3 пута по 1 капсула у трајању 90 дана.
3. Урсодеоксихолна киселина у облику капсула од 250 мг заштићеног имена Ursofalk, произвођача Dr. Falk Pharma, Фрејбург, Њемачка. Дневна доза лијека 3 пута по 1

капсула у трајању 90 дана.

Методологија истраживања

Студија ће се састојати од 3 фазе: одабирања, рандомизације и терапијске примјене лијека.

Фаза I-одабирање

Испитаници ће бити особе оба пола код којих ће се на основу анамнезе, физикалног прегледа, лабораторијских претрага потврдити дијагноза шећерне болести типа 2. У студију ће бити укључени пацијенти који су се јавили љекарима у породичним амбулантама на подручју града Зенице, као и пацијенти који су упућени у Субспецијалистичку амбуланту Одјела интерне медицине са хемодијализом Кантоналне болнице Зеница. Испитаницима ће бити ординираан метформин у таблетама од 850 мг подијењен у три дозе (3x1) који ће узимати 30 дана.

Фаза II-рандомизација

У фази рандомизације, сви испитаници који су узимали метформин таблете (3x1) ће бити методом случајног избора подијељени у четири групе. Наиме, испитаницима ће бити понуђене картице у бојама (црвена, бијела, зелена и жута) које ће извлачити и на тај начин ће бити подијељени у скупине. Према томе, формираће се три испитиване и једна контролна скупина. У другој посјети љекару узети ће се антропометријски параметри: тјелесна висина, тежина, обим струка те крвни притисак, срчана фреквенца. Биће узети базични стандардни узорци крви (глукоза у плазми наташте и постпрандијално, гликозирајући хемоглобин, инсулин наташте, НОМА-инзулинска резистенција, активност бета станица, периферна осјетљивост на инсулин, укупни холестерол, триглицериди, HDL холестерол, LDL холестерол, седиментација еритроцита, CRP) и узорак столице. Испитаници ће, у договору са истраживачем, бити упућени у Централни лабораториј Кантоналне болнице Зеница гдје ће се узети узорци крви. Узорковање крви ће се обављати из кубиталне вене. Узимати ће се 5 мл венске крви те користити венска плазма или серум овисно о биохемијском параметру који се испитива. Лабораторијски налази ће се одмах обрађивати. Истог дана ће бити достављени истраживачу нумерисани по бројевима. Такођер ће испитаници доставити и узорак јутарње столице похрањен у стерилне бочице. Узорци столице ће бити похрањени на +4°C те ће се одређивати њен микробиолошки профил. Узорци столице ће у року 24 сата бити адекватно и прописно транспортовани на Катедру за фармакологију Медицинског факултета у Бања Луци гдје ће бити анализирани. Примарни крајњи исходи су разлике у било којој промјени глукозе у плазми наташте између испитиваних група и контролне групе у почетку студије и након 120 дана. Секундарни крајњи исходи су: сигурност пробиотичке формуле; разлике између група у сљедећим биомаркерима и мјерењима од почетка до краја истраживања: HbA1c, инсулинска сензитивност, инсулинска резистенција, триглецирида, холестерола, HDL холестерола, LDL холестерола, CRP-a; потом индекс тјелесне тежине, обим струка, крвног притиска, микробиолошки профил столице.

Фаза III-лијечење

Након што се испитаници подијеле по групама, примаће одговарајуће дозе испитиваних лијекова.

Испитиване групе су:

- 1) **Група 1** – Метформин група наставља лијечење са једнаком дозом метформин таблета од 850 мг у трајању 90 дана (3 пута по једна таблета). Ово је уједно и контролна група.
- 2) **Група 2** – Метформин и пробиотик група наставља лијечење са метформин таблетама 3 пута по 1 таблета од 850 мг у комбинацији са пробиотиком у капсулама, 3 пута по 1 капсула у трајању 90 дана.
- 3) **Група 3** – Метформин и урсодеоксихолна киселина група наставља лијечење са метформин таблетама 3 пута по 1 таблета од 850 мг уз додатак 3 пута по 1 капсула урсодеоксихолне киселине од 250 мг у трајању 90 дана.
- 4) **Група 4** – Метформин, пробиотик и урсодеоксихолна киселина група наставља лијечење са метформин таблетама 3 пута по 1 таблета од 850 мг уз додатак 3 пута по 1 капсула пробиотика и 3 пута по 1 капсула урсодеоксихолне киселине од 250 мг у трајању 90 дана.

Испитаници ће морати редовно узимати капсуле пробиотика 3x1 и урсодеоксихолне киселине 3x1 свакодневно (20 минута прије главних оброка) са обичном, негазираном водом. Избјежавати пијење капсула са хладним пићима, врућим чајевима и током оброка. Потребно је чувати студијске капсуле у фрижидеру на температури од 4-6°C. Свакодневно уписивати број узетих капсула у дневник. При посјети истраживачу, понијети капсуле у бочици. Неопходно је избјежавати конзумирање млијечних производа (посебно јогурта), дијететских суплемената попут (витамина, минерала,..) те антибиотика уколико нису прописани од стране надлежног љекара.

Бројање студијских капсула на почетку, другој и четвртој седмици користиће се за процјену сурадљивости испитаника за узимање студијског лијека. Записивање датума, посјета и количина студијског лијека који се не узимају прописно или се враћају, биће документовани за сваког испитаника. Испитаници су дефинирани као неусклађени (несурадљиви) ако су у оба случаја узели мање од 80% студијског лијека.

Контролни преглед испитаника ће се обавити након 90 дана кориштења терапије. Након гореведеног лијечења, узимати ће се контролни лабораторијски параметри: гликемија наташте и постпрандијално, инсулин наташте, НОМА-IR, активност бета станица, периферна осјетљивост на инсулин, укупни холестерол, триглицериди, HDL холестерол, LDL холестерол, CRP, анализа столице те одређивање секвестраната жучних киселина методом гас хроматографије-масена спектрофотометрија (GC-MS).

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Студија је дизајнирана као моноцентрична, отворена, рандомизована, контролирана те обухвата период од јануара до децембра 2019. године.

У испитивање ће бити укључено 120 пацијената оба пола, са нооткривеном шећерном болести типа 2 који ће бити подијељени у четири групе (30 пацијената у свакој групи). Испитивање ће бити проведено на Служби за унутрашње болести Кантоналне болнице Зеница те на Катедри за фармакологију, Медицинског факултета, Универзитета у Бањој Луци.

Одређиваће се: гликемија наташте и постпрандијално, инсулин наташте, НОМА-IR,

активност бета станица, периферна осјетљивост на инсулин, укупни холестерол, триглицериди, HDL холестерол, LDL холестерол, CRP у крви; микробиолошки профил столице те одређивање секвестраната жучних киселина методом гас хроматографије-масена спектрофотометрија (описано у методологији рада).

Идентификација пробиотских бактерија у фекалном садржају пацијената PCR методом и електрофорезом на чиповима по методи описаној у раду Walter J и сурадника. (37) Од дијела узорка фецеса се приреди суспензија са литичким пуфером (ЛП) у омјеру 1:10 (1г Ф+9мл ЛП) која се помијеша на vortexu (30с/cycl у мин око 50% max). Литички пуфер се приреди од 25 ммол/Л Tris-HCl пХ 8,0, 10 ммол/Л EDTA и 50 ммол/Л глукозе. У дупликату се узме по 1 мл суспензије и узорци се замрзну на -80°C до молекуларне анализе. Детекција и дјеломична молекуларна карактеризација испитиваних узорака фецеса ће се обавити примјеном ланчане реакције полимеразе (Polymerase Chain Reaction, PCR). Из испитиваних узорака ће се извршити екстракција DNA. Примјениће се PCR са сетовима универзалних прајмера HDA1-GC – HDA2, као и прајмери специфични за врсте Bifidobacter lactis и Lactobacillus rhamnosus. Визуелизација добијених продуката ће бити извршена електрофоретским раздвајањем употребом електрофорезе на чиповима. Користиће се Norgen Stool DNA Isolation кит.

Услови за експериментали рад су одговарајући? ДА НЕ

IV.10 Методе обраде података

Квалитативни подаци ће бити приказани кроз број појава и процентуалну заступљеност. За приказ квантитативних података кориштени су показатељи дескриптивне статистике (број испитаника, аритметичка средина, стандардна девијација, стандардна грешка аритметичке средине). За упоређивање средњих вриједности обиљежја према испитиваној групи користиће се ANOVA тест за понављајућа мјерења, те непараметарски Friedmann-ов тест за више независних узорака. У случају да помоћу ANOVA теста за понављајућа мјерења се покаже статистички значајна разлика у средњим вриједностима обиљежја, радиће се Student-ов т тест за независне узорке ради упоређивања средњих вриједности обиљежја за свака два мјерења. Биће кориштен и Mann-Whitney U тест за два независна узорка ради упоређивања средњих вриједности обиљежја за свака два мјерења. За утврђивање степена повезаности (корелације) различитих обиљежја биће кориштена Spearman-ова непараметарска корелација. Као статистички значајне узимаће се вриједности у којима је $p < 0,05$. За статистичку анализу, те табеларне и графичке приказе резултата користиће се сљедећи software: IBM SPSS Statistics 21.0; MS Office Word 2010 и MS Office Excel 2010. Сви резултати ће бити представљени табеларним и/или графичким приказом.

Предложене методе су одговарајући? ДА НЕ

V ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	<u>ДА</u>	НЕ
Тема је подобна	<u>ДА</u>	НЕ

Образложење (до 500 карактера):

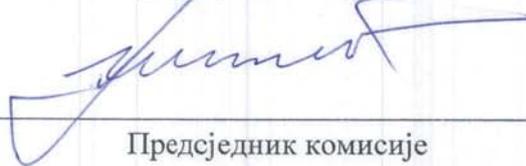
На основу увида у пројекат истраживања, приложену документацију, биографију и библиографију, закључујемо да кандидат мр. сци. мед Алма Бадњевић-Ченгић исуњава све прописане услове за одобрење теме при изради докторске дисертације сходно важећим прописима Закона о високом образовању и Статута Универзитета у Бањој Луци.

Кандидат је показао способност да јасно дефинише проблеме и циљеве истраживања, да влада дизајном истраживања и избором методологије научно-истраживачког рада. Истраживање је планирано уз примјену законских, етичких и научно-истраживачких начела.

Предложена тема је стручно актуелна, занимљива са научне тачке гледишта, као и са могућности клиничке и научне примјене резултата. Чланови Комисије дају позитивну оцјену и препоруку Научно-наставном вијећу Медицинског факултета у Бања Луци, да се ова препорука прихвати и пројекат кандидата под насловом "Дејство пробиотика и жучних киселина на метаболичке параметре код пацијената са новооткривеном шећерном болести типа 2", упуту у даљу процедуру за израду дисертације.

Датум: јануар, 2019.

Проф др Ранко Шкрбић



Предсједник комисије

Проф др Сњежана Поповић-Пејичић



Члан 1

Проф др Момир Миков



Члан 2