



Образац 3

Примљено: 3.12.2021.		
Орг. јед.	Број	Прилог
	18/9.	31/21

## ИЗВЈЕШТАЈ

*о оцјени урађене докторске дисертације*

### І ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 149. Закона о високом образовању („Службени гласник Републике Српске“ број: 67/20), 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 11 редовној, електронској сједници одржаној 10.11.2021. године донијело је Одлуку број 18/3.687/2021. о именовању Комисије за оцјену урађене докторске дисертације мр сц. мед. Валентине Солдат-Станковић, доктора медицине, под називом „Утицај терапије инсулинским сензитајзерима на метаболички и хормонски профил жена са синдромом полицистичних јајника“ у саставу:

1. Др Душко Вулић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник;
2. Др Ђуро Мацут, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан;
3. Др Сњежана Поповић-Пејичић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан;
4. Др Ненад Понорац, редовни професор, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, резервни члан.

## II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Валентина (Јован) Солдат-Станковић

Рођена је 08.03.1976. у Ливну, Босна и Херцеговина.

Завршила је последиипломски магистарски студиј на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, студијски програм „Биомедицинска истраживања“.

26.04.2016. године одбранила је магистарски рад под насловом „Процјена повезаности глукозне толеранције, нивоа инсулинске резистенције и атерогених фактора ризика у пацијената са коронарном болешћу“ на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци и стекла научно звање магистар медицинских наука.

## III УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов докторске дисертације мр сц. мед. Валентине Солдат-Станковић је: „Утицај терапије инсулинским сензитајзерима на метаболички и хормонски профил жена са синдромом полицистичних јајника“.

Тема докторске дисертације је прихваћена од стране Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци Одлуком број 18/3.398/2018 донесеном 11.06.2018. године, а Сенат Универзитета у Бањој Луци је одлуком број 02/04-3.1918-24/18 донесеном 11.07.2018. године дао сагласност на Извјештај о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци кандидата мр Валентине Солдат-Станковић под називом „Утицај терапије инсулинским сензитајзерима на метаболички и хормонски профил жена са синдромом полицистичних јајника“.

За ментора је именована др Сњежана Поповић-Пејичић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, а за коментора др Ђуро Мацут, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду.

Докторска дисертација кандидата мр сц. мед. Валентине Солдат-Станковић је написана латиничним писмом фонтом *Times New Roman* величине 12 са проредом 1,5 на 113 страна формата А4. На почетку дисертације налази се 8 страна које нису нумерисане, а односе се на насловну страну докторске дисертације на српском и енглеском језику, кључне информације о дисертацији на српском и енглеском



језику, резиме на српском и енглеском језику и садржај. На крају дисертације налазе се 4 ненумерисане стране, а које садрже:

- Биографију кандидата;
- потписану Изјаву о ауторству;
- потписану Изјаву, којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да се докторска дисертација учини јавно доступном;
- потписану Изјаву о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације.

Дисертација садржи 26 слика и 17 табеле. У дисертацији су цитирана 233 литературна извора.

Урађена докторска дисертација је подијељена у следећих 8 поглавља:

1. Увод, написан на 34 стране;
2. Радне хипотезе, написане на 1 страни;
3. Циљеви истраживања, написани на 1 страни;
4. Испитаници и методе, написано на 8 страна;
5. Резултати, написани на 32 стране;
6. Дискусија, написана на 10 страна;
7. Закључци, написани на 2 стране;
8. Литература, написана на 25 страна.

#### IV УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

У уводном дијелу је описан синдром полицистичних јајника (енг. *Polycystic ovary syndrome - PCOS*), као и најновији подаци о епидемиологији овог најчешћег ендокриног поремећаја жена репродуктивног периода. Приказани су важећи дијагностички критеријуми као и четири дефинисана *PCOS* фенотипа према симптомима и клиничкој слици. Такође су приказана и актуелна сазнања о потенцијалним факторима укљученим у патофизиологију *PCOS* са посебним

освргом на улогу хиперандрогенизма, интраоваријалних регулаторних фактора, неуроендокриних поремећаја, хиперинсулинемије и инсулинске резистенције (енг. *Insulin resistance - IR*) те на улогу хроничне инфламације и оксидативног стреса.

Посебна пажња посвећена је улози гојазности и поремећаја секреције адипонектина у настанку метаболичких и репродуктивних поремећаја у *PCOS*. Поред тога, описани су и фактори кардиометаболичког ризика у *PCOS*, који се сматрају важним факторима у настанку атеросклерозе и субклиничке и клиничке кардиоваскуларне болести током живота жена са *PCOS*. Дат је приказ различитих терапијских приступа усмјерених на смањење *IR* који се користе у лијечењу *PCOS*, са посебним нагласком на поређење ефеката терапије на метаболички и хормонски профил жена са *PCOS*.

У другом поглављу постављене су радне хипотезе истраживања:

1. Инсулинска резистенција удружена са *PCOS* је укључена у нисходну регулацију адипонектина, те лијекови који повећавају инсулинску сензитивност могу поново успоставити нормалан ниво адипонектина;
2. Терапијска употреба метформина и миоинозитола доводи до нормализације вриједности инсулина, високо сензитивног Ц реактивног протеина (енг. *high sensitive CRP - hsCRP*), индекса инсулинске резистенције, липидног профила и вриједности крвног притиска;
3. Терапијска употреба метформина и миоинозитола доводи до смањења клиничког и биохемијског хиперандрогенизма и нормализације хормона репродуктивне осовине.

Циљеви истраживања су били јасно и прецизно формулисани. Поред одређивања клиничких, биохемијских и хормонских карактеристика жена са *PCOS* и контролне групе, циљеви су били:

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 (ИТМ), обимом струка (ОС), маркерима инсулинске резистенције (*HOMA-IR*, *QUICKI*), маркером системске инфламације *hsCRP*, липидним статусом [укупни холестерол, *HDL* холестерол (енг. *high-density lipoprotein - HDL*),



*LDL* холестерол (енг. *low-density lipoprotein - LDL*), триглицериди, оксидовани *LDL* (енг. *oxidized low-density lipoprotein - ox-LDL*) и андрогенима [укупни тестостерон, глобулин који везује сексуалне хормоне (енг. *sex hormone binding globulin - SHBG*), дехидроепиандростендион-сулфат (*DHEAS*), индекс слободних андрогена (енг. *free androgen index - FAI*)];

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

- серумски ниво адипонектина;
- ИТМ, ОС, крвни притисак и *Ferriman-Galwey (FG)* скор;
- метаболичке параметре: инсулин, маркере инсулинске резистенције, маркер системске инфламације и липидограм;
- хормонски профил: ниво серумских андрогена, лутеинизујући хормон (енг. *luteinizing hormone - LH*), фоликулостимулишући хормон (енг. *follicle-stimulating hormone - FSH*), слободни тироксин (енг. *free thyroxine - fT4*) и тиреостимулишући хормон (енг. *thyroid stimulating hormone - TSH*).

### **Кратак преглед претходних истраживања и литературе**

*PCOS* је најчешћа ендокрина болест која погађа 6-20% жена у репродуктивном периоду [1]. Гојазност је присутна код половине жена са *PCOS* и карактерише је централна дистрибуција масти, што је клинички предиктор метаболичких абнормалности откривених у раним фазама синдрома [1]. Нови докази сугеришу да хиперандрогенемија може да изазове експанзију адипоцита, као што је примјећено код жена са *PCOS* [2]. Адипонектин је протеин специфичан за масно ткиво, чији ниво опада са гојазношћу [3]. Смањење адипонектина у плазми и усходна регулација адипонектинских рецептора у масном ткиву се јављају са развојем инсулинске резистенције код *PCOS* [4]. Специфична улога адипонектина у *PCOS* није јасна: он може побољшати инсулинску сензитивност или може бити регулисан инсулином и служити као маркер за инсулинску резистенцију [5].

Инсулинска резистенција такође ставља ове жене у повећан ризик од развоја хипертензије, дислипидемије, дијабетес мелитуса типа 2 (ДМ2Т) и кардиоваскуларних болести (КВБ) [6]. Актуелни епидемиолошки подаци указују на

повећану преваленцију класичних и некласичних кардиоваскуларних (КВ) фактора ризика код жена са различитим фенотиповима *PCOS* [1]. Неколико фактора ризика модификује укупне метаболичке исходе код *PCOS*. Гојазност дјелује синергистички са *PCOS* и нарушава осјетљивост на инсулин [7]. Штавише, нови подаци сугеришу да дисфункција масног ткива изазива хроничну упалу ниског степена која може бити укључена у развој метаболичких и репродуктивних дисфункција *PCOS* [8].

Поред гојазности, дислипидемија и хипертензија су чешћи у поређењу са општом популацијом. Утврђено је да је преваленција најмање једне карактеристике метаболичког синдрома (МС) више од 50% код одраслих жена са *PCOS*, што се обично састоји од промјена липида, као што су смањење *HDL* и повећање *LDL* и триглицерида [9]. Артеријска хипертензија представља неуобичајен и недоследан налаз код младих жена са *PCOS*, али се њена преваленција повећава на 40% у перименопаузи [10]. Док су неки аутори показали да је већа преваленција хипертензије повезана са гојазношћу, а не са *PCOS per se* [10], други су показали да је висока вриједност *FAI* чак и код младих жена са *PCOS* повезана са хипертензијом независно од инсулинске резистенције, ИТМ и дислипидемије [11].

Употреба лијекова који дјелују на смањење инсулинске резистенције значајно поправља метаболичко стање, овулаторну функцију и стопу фертилитета и зато се сматра да инсулинска резистенција игра важну улогу у патогенези *PCOS* [1]. Метформин (МЕТ) је детаљно истражен лијек и показана је његова ефикасност у смањењу нивоа инсулина, побољшању инсулинске осјетљивости, менструалних неправилности и хиперандрогенемије код жена са *PCOS* [12, 13]. Контрoверзни су резултати о способности МЕТ-а да утиче на синтезу и секрецију адипонектина у масном ткиву [14]. Недавни извјештаји су показали да је терапија МЕТ повезана са значајним повећањем нивоа адипонектина [15]. Овај ефекат метформина на масно ткиво представља додатни механизам којим ово једињење може побољшати метаболичке и хормоналне поремећаје код пацијената са *PCOS*. Мали број истраживања се бавио утицајем метформина на висцералне и поткожне депое масти, гдје је показано да додаток метформина нискокалоријској дијети доводи до благог учинка на тјелесну тежину и дистрибуцију абдоминалних масти у *PCOS* [16].

Показан је повољан ефекат метформина на кардиоваскуларне факторе ризика у *PCOS* [17]. Недавна метаанализа која је испитивала ефекте метформина у *PCOS* показала је ефекте метформина на редукцију ИТМ, односа струк-кук (енг. *waist to*



*hip ratio*, *WHR*), повољан утицај на вриједности систолног и дијастолног крвног притиска и ниво триглицерида, али не и на укупни, *LDL* и *HDL* холестерол [18]. Осим тога метформин побољшава атерогене маркере, укључујући инфламаторне маркере и завршне продуктне узнапредовале гликолизације (енг. *Advanced glycation end products* – *AGEs*) [17,19].

Недавне студије су објавиле да би промјена у инсулинском путу могла бити последица дефеката у сигнализацији инсулина, односно пута инозитолфосфогликана [20]. Показало се да жене са *PCOS* карактерише недостатак инозитолфосфогликана или њихов измјењен метаболизам може да појача стање инсулинске резистенције [21]. Клинички подаци су показали да миоинозитол (МИ) и дихироинозитол (ДХИ), као инсулински сензитајзери повољно утичу на метаболичке и репродуктивне аспекте *PCOS* [22]. Физиолошки однос МИ И ДХИ, као и релативна количина сваког стереоизомера су ткивно специфични параметри који одражавају различите физиолошке улоге инозитола. У малим дозама ДХИ побољшава инсулинску сензитивност у циљним ткивима и смањује циркулишући ниво инсулина и андрогена, што повољно утиче на функцију јајника и број овулација [23]. Ефекти МИ на метаболизам инсулина су углавном на нивоу јајника, где се налазе у високим концентрацијама и директно утичу на функције јајника, укључујући стероидогенезу [24]. Улога МИ у модулацији експресије и секреције адипонектина код жена са *PCOS* до сада није утврђена. Показано је да код гојазних жена лијечених миоинозитолом долази до значајне редукције ИТМ и абдоминалне масти, те позитивног утицаја на тјелесни састав [25]. Међутим, шестомјесечни третман са МИ није био повезан са повећањем нивоа адипонектина у плазми код жена у постменопаузи са метаболичким синдромом [26].

Недавно је показано да терапија са МИ значајно побољшава осјетљивост на инсулин и смањује серумске нивое триглицерида, *LDL* и хомоцистеина код пацијената старијих од 30 година, што сугерише да ова терапија може смањити ризик од КВБ нормализацијом метаболичког профила [27]. Суплементација МИ такође доводи до редукције крвног притиска, што упућује да се метаболички ризик може модификовати терапијом миоинозитолом [26]. Миоинозитол утиче на сам *PCOS*, а не на инфламацију изазвану са *PCOS*. Неке студије су показале да унос фолата (5 *mg*/дан) код пацијената са *PCOS* смањује ниво инфламаторног маркера *hsCRP* [28]. Терапија са миоинозитолом је ефикасна у редукцији оксидативних поремећаја код

пацијената са *PCOS* путем побољшања инсулинске резистенције [29]. Код жена са *PCOS* нађене су честице *LDL* веће атерогености, што указује да вишак андрогена модификује *LDL* у раном периоду живота и тако продужава период оксидативне трансформације и могуће повећава атерогени потенцијал [30]. Ефекти примјене миоинозитола на серумски ниво *ox-LDL* као маркера оксидативног стреса код жена са *PCOS* нису до сада испитивани.

С обзиром на неконзистентне резултате студија о утицају различитих третмана усмјерених на смањење инсулинске резистенције на ниво адипонектина, поставља се питање да ли одговор на фармаколошки третман зависи од фенотипа *PCOS* и да ли ниво адипонектина у плазми може служити као користан прогностички фактор за одговор на терапију метформином или другим агенсима који делују на смањење инсулинске резистенције. Такође, ефекат инсулин-сензитајзера на смањење нивоа адипонектина у коначници може довести до смањења инциденције дијабетеса типа 2 и других метаболичких болести код жена са *PCOS* у каснијем периоду живота, о чему су потребна даља истраживања. Потребне су студије са дужим трајањем и већом популацијом да би се препоручила примјена ових агенса у редукцији кардиоваскуларног и метаболичког ризика код жена са *PCOS*. Боље разумијевање ефеката миоинозитола на хормонски и метаболички профил и смањење кардиоваскуларног ризика пацијената са *PCOS* значајно би допринијели бољем схватању улоге миоинозитола у терапији пацијената са *PCOS* у поређењу са терапијом метформином.

## Литература

1. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014;171(4):P1-29.
2. Echiburú B, Pérez-Bravo F, Galgani JE, Sandoval D, Saldías C, Crisosto N, et al. Enlarged adipocytes in subcutaneous adipose tissue associated to hyperandrogenism and visceral adipose tissue volume in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2018;130:15–21.
3. Wickham EP, Cheang KI, Clore JN, Baillaigeon J-P, Nestler JE. Total and high-



- molecular weight adiponectin in women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011;60(3):366–72.
4. Tan BK, Chen J, Digby JE, Keay SD, Kennedy CR, Randeve HS. Upregulation of adiponectin receptor 1 and 2 mRNA and protein in adipose tissue and adipocytes in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2006;49(11):2723–8.
  5. Li S, Huang X, Zhong H, Peng Q, Chen S, Xie Y, et al. Low circulating adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: an updated meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35(5):3961–73.
  6. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1):37.
  7. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012;33(6):981–1030.
  8. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction* 2015;149(5):R219-227.
  9. Macut D, Panidis D, Glisić B, Spanos N, Petakov M, Bjekić J, et al. Lipid and lipoprotein profile in women with polycystic ovary syndrome. *Can J Physiol Pharmacol* 2008;86(4):199–204.
  10. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001;16(3):556–60.
  11. Macut D, Bačević M, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Čivčić M, Erceg S, et al. Predictors of subclinical cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: interrelationship of dyslipidemia and arterial blood pressure. *Int J Endocrinol* 2015;2015:812610.
  12. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary

syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998;138(3):269–74.

13. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(5):CD003053.
14. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;162(2):193–212.
15. Hamed HO. Role of adiponectin and its receptor in prediction of reproductive outcome of metformin treatment in patients with polycystic ovarian syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(12):1596–603.
16. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(8):2767–74.
17. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015;21(5):560–74.
18. Patel R, Shah G. Effect of metformin on clinical, metabolic and endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2017;33(9):1545–57.
19. Saisho Y. Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015;15(3):196–205.
20. Bevilacqua A, Bizzarri M. Physiological role and clinical utility of inositols in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;37:129–39.
21. Baillargeon J-P, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2006;29(2):300–5.



22. Laganà AS, Rossetti P, Buscema M, La Vignera S, Condorelli RA, Gullo G, et al. Metabolism and Ovarian Function in PCOS Women: A Therapeutic Approach with Inositols. *Int J Endocrinol* 2016;2016:6306410.
23. Benelli E, Del Ghianda S, Di Cosmo C, Tonacchera M. A Combined Therapy with Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol Improves Endocrine Parameters and Insulin Resistance in PCOS Young Overweight Women. *Int J Endocrinol* 2016;2016:3204083.
24. Minozzi M, Costantino D, Guaraldi C, Unfer V. The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(11):920–4.
25. Le Donne M, Metro D, Alibrandi A, Papa M, Benvenga S. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(5):2293–301.
26. D'Anna R, Santamaria A, Cannata ML, Interdonato ML, Giorgianni GM, Granese R, et al. Effects of a new flavonoid and Myo-inositol supplement on some biomarkers of cardiovascular risk in postmenopausal women: a randomized trial. *Int J Endocrinol* 2014;2014:653561.
27. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(5):575–81.
28. Bahmani F, Karamali M, Shakeri H, Asemi Z. The effects of folate supplementation on inflammatory factors and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81(4):582–7.
29. Donà G, Sabbadin C, Fiore C, Bragadin M, Giorgino FL, Ragazzi E, et al. Inositol administration reduces oxidative stress in erythrocytes of patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2012;166(4):703–10.

30. Macut D, Damjanovic S, Panidis D, Spanos N, Glisic B, Petakov M, et al. Oxidised low-density lipoprotein concentration - early marker of an altered lipid metabolism in young women with PCOS. Eur J Endocrinol 2006;155(1):131-6.

## V МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Материјал и методе рада који су кориштени у овој дисертацији усклађени су са постављеним циљевима и описани су на 8 страница. Примјењене методе истраживања су биле адекватне и савремене. Истраживање је проведено као проспективна, интервентна клиничка студија у Универзитетском Клиничком центру Републике Српске Бања Лука. и обухватило је 2 групе испитаника (испитивану и контролну групу). Пристанак на учествовање у истраживању је био на добровољној основи, а испитаницима је остављена могућност да у било ком моменту напусте истраживање. Прије извођења студијских процедура, информисани пристанак је добијен од свих испитаника. Етички одбор Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука је одобрио извођење овог истраживања. Истраживање је у потпуности било у складу са начелима Хелсиншке декларације.

Истраживање је проведено у 5 фаза без промјена у односу на план истраживања који је дат приликом пријаве докторске тезе:

1. Информисање, одабир и укључивање испитаника у истраживање
2. Анамнеза и физички преглед
3. Извођење биохемијских анализа
4. Интервентна фаза
5. Статистичка обрада прикупљених података

Студијску групу (Група 1) је чинило 60 жена репродуктивне доби, старости од 17 до 40 година, код којих смо поставили дијагнозу *PCOS* према Ротердамским критеријима: 30 мршавих са ИТМ  $<25 \text{ kg/m}^2$  и 30 прекомјерно ухрањених/гојазних са ИТМ  $>25 \text{ kg/m}^2$ . Контролну групу (Група 2) је чинило 60 здравих жена репродуктивне доби, старости од 17 до 40 година, са нормалним менструалним циклусима, мечоване по старости и тјелесној маси са студијском групом: 30 мршавих са ИТМ  $<25 \text{ kg/m}^2$  и 30 прекомјерно ухрањених/гојазних са ИТМ  $>25 \text{ kg/m}^2$ .



У другом дијелу истраживања проведено је испитивање по типу проспективне, отворене, рандомизоване компаративне студије у којој су пацијентике са *PCOS* подијељене у двије једнаке групе помоћу компјутерски добијених случајних бројева. Прва група, ( $n=30$ ) је лијечена метформином у дози од  $1500\text{ mg/дан}$ , а друга група ( $n=30$ ) миоинозитолом  $2 \times 2\text{ g}$  плус фолна киселина  $200\text{ mg}$  сваки дан током 6 мјесеци. Детаљно су описани критеријуми за укључење у студију, а подаци о испитаницама прикупљени су уз помоћ анамнезе, клиничким, лабораторијским и ултразвучним прегледом. Анамнестички су прикупљени подаци из личне и породичне анамнезе, те демографске, антропометријске и клиничке карактеристике. У поглављу су детаљно описане методе одређивања биохемијских параметара, хормонског статуса и израчунавања индекса инсулинске осјетљивости. Користећи стандардне процедуре урађена су лабораторијска мјерења глукозе, холестерола у серуму, *HDL* холестерола и триглицерида у серуму, а концентрација *LDL* холестерола у серуму израчуната је уз помоћ *Friedwald*-ове формуле. Оксидовани *LDL* (*ox-LDL*) је рађен *ELISA* методом. Ниво *hsCRP* одређиван је ултрасензитивним имунотурбидиметријским тестом. Код свих испитаника одређени су нивои хормона у интервалу између другог до петог дана фоликуларне фазе менструалног циклуса, или било кад у случају тешке олигоменореје или аменореје. Нивои хормона инсулина, *SHBG*, *DHEAS* и анти-Милеров хормон (енг. *Anti-Müllerian hormone – AMH*) су одређени имунохемијском методом електрохемилуминисценције (*ECLIA*), а *TSH*, *fT4*, кортизол, *FSH*, *LH* и естрадиол ( $E_2$ ) су одређени имунохемијском методом хемилуминисценције (*CLIA*). Серумски ниво 17-хидрокси прогестерона (*17-OH PG*) мјерен је радиоимуноесеј испитивањем. Концентрација адипонектина је одређивана компетитивном *ELISA* методом. Осјетљивост, специфичност, интер-анализа и коефицијенти варијације унутар теста били су унутар прописаних граница према протоколу произвођача. Описана је методологија ултразвучног прегледа мале карлице, која служи за прецизно мјерење ендометријума и јајника у три димензије, уз детаљан морфолошки опис. Клиничка, биохемијска и хормонска процјена је рађена на почетку и након 6 мјесеци третмана клиничким, лабораторијским и ултразвучним прегледом.

Статистичка обрада прикупљених података је била адекватна, савремена и тачна, те је омогућила да се дође до резултата на основу којих су донесени конкретни закључци у складу са постављеним хипотезама и циљевима истраживања. За анализу демографских особина, карактеристика пацијената и особености обољења коришћене су дескриптивне статистичке методе, а њихова дистрибуција између



група, као и значајност разлике особености између појединих група је тестирана помоћу *Pearson*-овог  $\chi^2$ -теста са *Bonferroni*-евом корекцијом или *Fisher*-овим егзактним тестом, *Wilcoxon-Mann-Whitney* тестом, *Kruskal-Wallis* тестом, а разлике између аритметичких средина континуираних података су тестиране *t*-тестом, *ANOVA*-ом или еквивалентом у случају одступања од нормалне расподеле. Везани узорци су контролисани *t*-тестом за везане узорке, у случају континуираних обиљежја посматрања, а у супротном *Wilcoxon* или *McNemar* тестом. Корелација различитих варијабли одређивана је помоћу *Pearson*-овог коефицијента за параметарске варијабле или *Spearman*-овог коефицијента за непараметријске варијабле. Бинарна логистичка регресиона анализа је урађена да би се анализирали фактори повезани са *PCOS*. За све факторе који су били значајно повезани са *PCOS* урађена је униваријантна логистичка регресиона анализа. Сви фактори значајно повезани са *PCOS* у униваријантној логистичкој регресионој анализи су ушли у мултиваријантну логистичку регресиону анализу. Како би се анализирала повезаност антропометријских, биохемијских и хормонских фактора са концентрацијом адипонектина код пацијенткиња са *PCOS* израчунате су криве оперативних карактеристика (енг. *receiver operating characteristics, ROC*) за све факторе који су били значајно повезани са *PCOS*. Подручја испод криве (енг. *areas under the curves, AUCs*) израчуната су према трапезоидној методи са 95% интервалима поузданости (енг. *confidence intervals, CIs*). Значајност добијених *cut-off* вриједности повезаних са концентрацијом адипонектина тестирана је помоћу униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресионе анализе. За испитивање разлике у претерапијским и посттерапијским вриједностима појединих параметара, у односу на терапијску опцију, је коришћена *Two Way Repeated Measures ANOVA (TW RMA)*, мултиваријантна анализа варијансе (*MANOVA*), као и логистичка регресија. Статистичка обрада је рађена помоћу програма *SPSS (IBM-SPSS program ver. 21)* и *Rcmdr (R Commander, V2.6-1, GLP)*.

## VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Резултати дисертације су приказани на 32 стране и анализирани су кроз дискусију, која је написана јасно и прегледно на 10 страна уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.



Кратак опис добијених резултата:

Ово истраживање је показало да су жене са *PCOS*, у односу на своје здраве вршњакиње, статистички значајно чешће ( $p < 0,001$ ) имале поремећај менструалног циклуса, као и испољене клиничке симптоме хиперандрогенизма (виши *F-G* скор). Анализом биохемијских параметара жена са *PCOS* регистрован је значајно нижи ниво адипонектина ( $p < 0,05$ ) и параметра инсулинске осјетљивости *QUICKI* ( $p < 0,05$ ), као и повишене вриједности показатеља инсулинске резистенције *HOMA-IR* ( $p < 0,05$ ), *AUC* глукозе и *AUC* инсулина измјерених током *OGTT* ( $p < 0,01$ ). Међу испитаницама је откривена и високо статистички значајна разлика у нивоима *LH*, *FSH*, естрадиола, *AMH*, тестостерона, *DHEAS*, *17-OH* прогестерона, *FAI* и *SHBG* ( $p < 0,01$ ). Поред тога, у групи жена са *PCOS* показане су значајне негативне корелације адипонектина са антропометријским параметрима (ИТМ, тјелесна тежина, обим струка, однос струк-кук, масна маса и удио тјелесне масти). Утврђене су и значајне негативне корелације адипонектина са *HOMA-IR*, *AUC* глукозе и *AUC* инсулина и позитивне корелације адипонектина са *QUICKI* и *HDL*. Адипонектин је негативно корелирао са *FAI* а позитивно са *SHBG*. У униваријантној бинарној логистичкој регресионој анализи, тјелесна тежина, ИТМ, ОС, маса тјелесне масти (%), инсулин на таште, *HOMA-IR*, *AUC* глукозе и *AUC* инсулин, *SHBG* и *FAI* су били значајно повезани са адипонектином. У мултиваријантној анализи заснованој на 3 модела, граничне вредности ИТМ, *HOMA-IR* и *FAI* су биле значајно повезане са граничном вриједношћу адипонектина од  $7,7 \mu\text{g/ml}$ .

Послије шест мјесеци на различитим терапијским режимима инсулинских сензитајзера, регистрована је регулација менструалног циклуса ( $p < 0,001$ ), и статистички значајно мања тјелесна маса, ИТМ, ОС и масна маса ( $p < 0,05$ ). Код пацијенткиња на терапијском режиму МЕТ после спроведене терапије регистрован је статистички значајно мањи *FG* скор ( $p = 0,001$ ), значајан пораст нивоа адипонектина и значајно снижење *AUC* глукозе ( $p < 0,05$ ). Након терапије МЕТ дошло је до значајног пада серумске вриједности *AMH*, тестостерона, *FAI* и *17-OHP* ( $p < 0,05$ ). Код пацијенткиња на терапијском режиму МИ после спроведене терапије је измјерен статистички значајно мањи удио масне масе и нижи дијастолни крвни притисак ( $p < 0,05$ ). Регистрован је значајан пораст *hsCRP* и дошло је до статистички значајног смањења вриједности укупног холестерола ( $p < 0,05$ ) и вриједности *LH* ( $p < 0,05$ ).



Анализа унутар подгрупа нормално ухрањених и прекомјерно ухрањених/гојазних жена са *PCOS* је показала да је терапија метформином довела до значајног смањења тјелесне масе, ИТМ, масне масе, обима струка (ОС), адипонектина, *FG* скорa, лутеинизирајућег хормона, тестостерона и индекса слободних андрогена (*FAI*) код прекомјерно ухрањених/гојазних жена са *PCOS* и смањења ОС, *AUC* глукозе и *AMH* код нормално ухрањених жена са *PCOS*. Након третмана са миоинозитолом смањење ОС и дијастолног крвног притиска (ДКП) је нађено код прекомјерно ухрањених/гојазних жена са *PCOS*, а смањење гликемије наше и 2h инсулина код нормално ухрањених *PCOS* жена.

У поређењу са метформином, миоинозитол је значајно смањио ДКП ( $p < 0,05$ ) и серумски ниво *hsCRP* ( $p < 0,05$ ). Метформин је значајно смањио тестостерон ( $p = 0,002$ ), и 2h глукозу ( $p = 0,032$ ).

Резултати истраживања су приказани на прегледан начин. Они су јасно и објективно тумачени, а кандидат је показао објективан и критичан став у процјени резултата, посебно у дијелу који се односи на компарацију са резултатима сличних истраживања. Дискусија резултата показује да је кандидат успио систематично да прикупи и обради, те да на прегледан начин презентује резултате, као и да их на јасан и свеобухватан начин разматра и упореди са постојећим литературним подацима.

Ово истраживање је показало да су МЕТ и МИ једнако ефикасни у побољшању метаболичких и антропометријских параметара као што су ИТМ и ОС, а да је метформин ефикаснији у редукцији хиперандрогенизма. Метформин доводи до усходне регулације адипонектина код гојазних пацијенткица што може бити предиктор повољних метаболичких исхода код жена са *PCOS*. Показано је и да је губитак тјелесне тежине пресудан и може претходити промјенама инсулинске сензитивности и остаје прва терапијска опција код жена са овим синдромом. Миоинозитол је имао боље ефекте на редукцију дијастолног крвног притиска, што упућује на могућ ефекат третмана на смањење будућег развоја кардиоваскуларних болести у *PCOS*.

Ова дисертација проширује постојећа знања о ефектима метформина и миоинозитола на хормонски и метаболички профил и смањење кардиоваскуларног ризика пацијенткица са *PCOS* и значајно доприноси бољем схватању улоге миоинозитола у терапији пацијенткица са *PCOS* у поређењу са терапијом



метформином.

С обзиром на неконзистентне резултате студија о утицају различитих третмана усмјерених на смањење инсулинске резистенције на ниво адипонектина, ова докторска дисертација указује да адипонектин може служити као користан прогностички фактор за одговор на терапију метформином.

Ефекат инсулин-сензитајзера на смањење нивоа адипонектина у коначници може довести до смањења инциденце дијабетеса типа 2 и других метаболичких болести код жена са *PCOS* у каснијем периоду живота, о чему су потребна даља истраживања. Нове студије са дужим трајањем и већом популацијом су потребне да би се препоручила примјена ових агенса у редукцији кардиоваскуларног и метаболичког ризика код жена са *PCOS*.

## VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

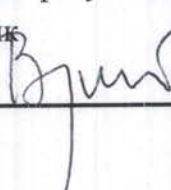
Докторска дисертација под називом „Утицај терапије инсулинским сензитајзерима на метаболички и хормонски профил жена са синдромом полицистичних јајника“ кандидата мр сц. мед. Валентине Солдат-Станковић је урађена према правилима и принципима израде научноистраживачког рада, а резултат је изворног научног и стручног рада кандидата. Истраживање је методолошки добро постављено, те су из тога проистекли валидни резултати на основу којих су донесени јасни закључци. Закључено је да је терапија метформином била ефикаснија у редукцији хиперандрогенизма и довела до усходне регулације адипонектина код пацијената са прекомјерном тјелесном тежином/гојазним и *PCOS*. Терапија миоинозитолом је имала боље ефекте на редукцију дијастолног крвног притиска, што упућује на могући ефекат третмана на смањење будућег развоја кардиоваскуларних болести у *PCOS*. Мишљења смо да резултати и закључци ове докторске дисертације представљају оригиналан допринос науци и струци, јер проширују постојећа знања, која су везана за примјену инсулинских сензитајзера у терапији *PCOS*, у репродуктивној ендокринологији, метаболичким и кардиоваскуларним исходима.

Комисија за оцјену урађене докторске дисертације даје позитивну оцјену за докторску дисертацију под називом „Утицај терапије инсулинским сензитајзерима на метаболички и хормонски профил жена са синдромом полицистичних јајника“ кандидата мр сц. мед. Валентине Солдат Станковић и предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвате овај извјештај и омогуће кандидату да јавно брани докторску дисертацију.

### ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

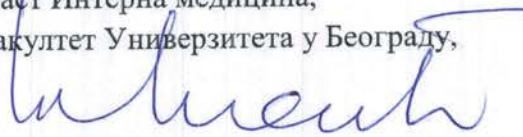
Датум: 29.11.2021.

1. Др Душко Вулић, редовни професор,  
ужа научна област Интерна медицина,  
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци,  
предсједник



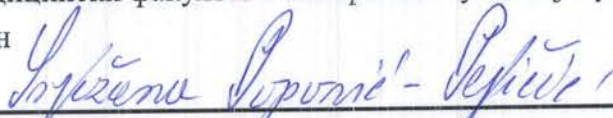

---

2. Др Ђуро Мацут, редовни професор,  
ужа научна област Интерна медицина,  
Медицински факултет Универзитета у Београду,  
члан



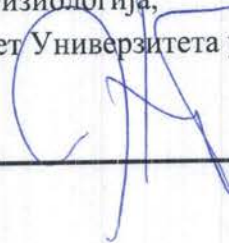

---

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




---

4. Др Ненад Понорац, редовни професор,  
ужа научна област Физиологија,  
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци,  
резервни члан




---