

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
ФАКУЛТЕТ: МЕДИЦИНСКИ



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено: Образац 18.11.2022		
Орг. јед.	Број	Прилог

*Handwritten signature*

ИЗВЈЕШТАЈ

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

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовано комисију: Научно- наставно вијеће Медицинског факултета, Универзитета у Бањој Луци на XII редовној сједници и Сенат Универзитета у Бањој Луци на 85. сједници

Датум именовања комисије: 13.9.2022. године (Научно- наставно вијеће Медицинског факултета) и 29.9.2022. године (Сенат Универзитета у Бањој Луци)

Број одлуке: 18/3.734/2022 (Научно- наставно вијеће Медицинског факултета) и 02/04-3.1907-99/22 (Сенат Универзитета у Бањој Луци)

Састав комисије:

1. Доц. др Наташа Пилиповић-Броћета	доцент	Породична медицина
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет, Универзитета у Бањој Луци		предсједник
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2. Проф. др Александар Рашковић	Редовни професор	Фармакологија са токсикологијом
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет, Универзитета у Новом Саду		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3. Проф. др Свјетлана Стоисављевић-Шатара	Редовни професор	Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет, Универзитета у Бањој Луци		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

## II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Биљана (Ратко) Лакић
2. Датум рођења: 21.05.1975. Мјесто и држава рођења: Босанска Дубица, БиХ

### II.1 Основне студије

Година уписа       Година за       Просјечна оцјена током

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци  
Факултет/и: Медицински факултет Бања Лука  
Студијски програм: Медицина  
Звање: доктор медицине

### II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа       Година за       Просјечна оцјена током

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци  
Факултет/и: Медицински факултет Бања Лука, Универзитет у Бањој Луци  
Студијски програм: општи  
Звање: Магистар медицинских наука  
Научна област: Интерна медицина  
Наслов завршног рада: „Акутни инфаркт миокарда у ординацији породичне медицине и станицама хитне помоћи-анализа фактора ризика и прехоспитално лијечење“

### II.3 Докторске студије

Година уписа

Факултет/и: Медицински факултет Бања Лука, Универзитет у Бањој Луци  
Студијски програм: Биомедицинске науке

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 <sup>1</sup>
1.	<b>Lakić B, Petrović V, Račić M, Stanetić K.</b> Detection of diabetic polyneuropathy in the family medicine clinics by using monofilament. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2022; 79(4): 383–388. <a href="https://doi.org/10.2298/VSP200226053L">https://doi.org/10.2298/VSP200226053L</a>	SCIE (WoS)
<p><i>Кратак опис садржине:</i> Увод/Циљ. Дијабетесна полинеуропатија (ДПН) је најчешћа микроваскуларна компликација дијабетеса мелитуса (ДМ) која може да буде присутна и у тренутку самог откривања болести. Скрининг на ДПН се ради свим обољелим од ДМ типа 2 у тренутку постављања дијагнозе, а код ДМ типа 1, 5 година од постављене дијагнозе. Основни циљ овог истраживања био је да се утврди преваленција ДПН код болесника са ДМ коришћењем најлонског монофиламента у амбуланти породичне медицине. Методе. У истраживању спроведеном по типу студије пресека праћена је учесталост ДПН код болесника са ДМ на подручју Бања Луке. За детекцију ДПН коришћен је <i>Semmes-Weinstein</i> најлонски монофиламент од 10 г. Анализирани су доб, пол, трајање ДМ, симптоми, врста терапије, гликозилирани хемоглобин (ХБА1ц) и фактори ризика (хипертензија, пушење, дислипидемија, гојазност, физичка неактивност). Подаци су прикупљани у периоду од 01. јуна 2017. до 31. маја 2018. године. Резултати. Истраживање је обухватило 228 пацијената, 132 (57,9%) мушкарца и 96 (42,1%) жена. Утврђена је статистички значајна разлика у присуству свих симптома ДПН (трњење, горење, пецкање и жарење) код болесника са различитим трајањем ДМ (<math>p &lt; 0,01</math>). Мултиваријантном логистичком регресијом утврђено је да највећу вјероватноћу појаве ДПН има болесник са хипертензијом [odds ratio (OR) = 26,2; 95% confidence interval (CI): 4,070–168,488; <math>p = 0,001</math>], који користи оралну антидијабетесну терапију (OR = 12,3; 95% CI: 1,300–116,309; <math>p = 0,029</math>), има симптом трњење (OR = 5,2; 95% CI: 1,431–18,571; <math>p = 0,012</math>) и дуже трајање ДМ (OR = 4,27; 95% CI: 1,983–9,175; <math>p = 0,000</math>). Закључак. Преваленција ДПН код болесника са ДМ, коришћењем најлонског монофиламента у амбуланти породичне медицине, износила је 24,2%. ДПН је била удружена са присуством симптома трњења, трајањем дијабетеса, хипертензијом и употребом само оралне антидијабетесне терапије.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>      ДА      НЕ</p> <p><u>ДЈЕЛИМИЧНО</u></p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	<b>Lakić B, Petrović V, Stanetić K, Savić S.</b> Association between microvascular complications and glycated hemoglobin in patients with diabetes. <i>Med Pregl</i> 2020; LXXIII (9-10): 277-283. <a href="https://doi.org/10.2298/MPNS2010277L">https://doi.org/10.2298/MPNS2010277L</a>	SCOPUS
<p><i>Кратак опис садржине:</i> Увод. Циљ овог рада је био испитати учесталост микроваскуларних компликација код пацијената са дијабетес мелитусом типа 1 и типа 2 (ДМТ1 и ДМТ2) у односу на гликозилирани хемоглобин (ХБА1ц). Материјал и методе. Студија пресека испитивала је учесталост микроваскуларних компликација код пацијената са ДМ, који су регистровани у Дому здравља у Бањој Луци. Анализирани су: демографски подаци, трајање дијабетеса, крвни притисак (КП), ХБА1ц, дислипидемија, врста терапије, присуство ретинопатије, неуропатије и нефропатије. Подаци су</p>		

прикупљани у периоду од децембра 2017. до новембра 2018. године. Резултати. У истраживање је било укључено 228 пацијената и то 132 (57,9%) мушкараца и 96 (42,1%) жена. Најчешћа микроваскуларна компликација је била дијабетесна неуропатија ( 24,2%). Просјечна вриједност ХБА1ц код пацијената са дијабетесним компликацијама је био  $7.75 \pm 1.66\%$ . Иако су сви испитаници са компликацијама имали нерегулисан ДМ (ХБА1ц>7%), утврђена је статистички значајна разлика у присуству микроалбуминурије (>30мг/24х) и/или протеинурије (>0,15г/24х ) и/или сниженог клиренса креатинина (<1,5мл/сец) и њиховог просјечног ХБА1ц ( $p=0,025$ ), док за остале компликације (неуропатију и ретинопатију) исто није потврђено. Мултиваријантна логистичка регресија је потврдила да су микроалбуминурија и/или протеинурија и/или снижен клиренс креатинина (OR=2.174; 95% CI:1.040-4.543;  $p=0.039$ ) као и повишен дијастолни КП (OR=1.09; 95% CI:1.024-1.162;  $p=0.007$ ) фактори повезани са ХБА1ц>7%. Закључак. Најчешћа микроваскуларна компликација код пацијената са оба типа ДМ је дијабетесна неуропатија са преваленцијом од 24,2%. Присуство микроалбуминурије и/или протеинурије и/или сниженог клиренс креатинина су повезани са ХБА1ц>7% и повишеним дијастолним крвним притиском.

Рад припада проблематици докторске дисертације:           ДА           НЕ  
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Savić S, Stanivuković S, Lakić B. Ten-year risk assessment for type 2 diabetes mellitus using the Finnish Diabetes Risk Score in family medicine. Med Glas (Zenica). 2020;17(2):517-522. doi: 10.17392/1189-20. PMID: 32662607.	SCIE (WoS)

*Кратак опис садржине:* Циљ. Процијенити десетогодишњи ризик од дијабетес мелитуса типа 2 (ДМТ2) користећи фински скор ризика од дијабетеса (FINDRISC) код испитаника старијих од 18 година, у Дому здравља Бања Лука. Методе. Проспективно истраживање је спроведено на основу података из популације са недијагностикованим ДМТ2 у Дому здравља Бања Лука. Прихватљиви испитаници су били они старости од 18 до 70 година. Социодемографске, бихејвиоралне и антропометријске варијабле биле су оне које се односе на моделе ризика које је процијенио FINDRISC. Резултати. Подаци су прикупљени од 520 особа, 58,8% жена и 41,2% мушкараца ( $p=0,005$ ). Веома висок ризик од развоја ДМТ2 у наредних десет година утврђен је код 5,6% жена и 3,7% мушкараца. Висок ризик је утврђен код 12,4% жена и 15,9% мушкараца, 34,2% испитаника  $\geq 65$  година, 28,8% са индексом тјелесне масе  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, 26,6% који нису практиковали физичку активност ( $p=0,000$ ), 24,0% који узимало антихипертензивне лијекове, 42,3% којима је дијагностикована поремећена гликемија, 30,4% и 22,9% испитаника чији су родитељи и даљи рођаци имали ДМТ2. Умјерени ризик се јавио код 31,4% жена са обимом струка  $>88$  cm. Половина (50%) мушкараца са обимом струка  $>102$  cm и 33,2% испитаника који нису свакодневно јели воће и поврће имали су незнатно повећан ризик од развоја ДМТ2 ( $p<0,05$ ). Закључак. FINDRISC се може користити као средство које би помогло љекарима породичне медицине у свакодневном раду, да открију пацијенте са факторима ризика ДМТ2 и да их подстакне да промијене начин живота ка здравим навикама.

Рад припада проблематици докторске дисертације:           ДА           НЕ  
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	<b>Лакић Б</b> , Турајлић С, Петровић В. Детекција периферне артеријске болести код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2 у амбуланти породичне медицине. Биомедицинска истраживања 2019;10(2):128–135.	Прва

*Кратак опис садржине:* Увод. Периферна артеријска болест (ПАБ) је прогресивна, оклузивна, атеросклеротска болест крвних судова, а пацијенти са дијабетес мелитусом (ДМ) имају значајно већи ризик за развој ове болести. Циљ ове студије је био да се утврди учесталост ПАБ код пацијената са типом 2 ДМ мјерењем педо-брахијалног (ПБ) индекса у амбуланти породичне медицине.

Метод. Студија пресека је укључила пацијенте са типом 2 ДМ регистроване у амбулантама породичне медицине Дома здравља Лакташи. Мјерење ПБ индекса је вршено на осцилометријском апарату “Восо АВ1 Месс 100“, а ПАБ је дијагностикована ако је вриједност ПБ индекса била мања од 0,9 или већа од 1,3. Резултати. Испитивање је обухватило 178 (90 мушкараца) испитаника са типом 2 ДМ преко 50 година старости. ПАБ је регистрована код 26 (14,6%) испитаника, са потврђеном значајном разликом у ПБ индексу (лијева/десна нога) између пацијената са ПАБ и пацијената без ПАБ (0,82/0,84 vs. 1,04/1,05;  $p < 0,01$ ). Просјечно трајање ДМ било је дуже код болесника са у односу на оне без ПАБ (12 vs. 8 година;  $p = 0,097$ ), а средње вриједности ХБА1ц су биле подједнаке у обје групе (7,7% vs. 7,9%;  $p = 0,634$ ). Није потврђена разлика у учесталости хипертензије, дислипидемије и гојазности између болесника са, односно без ПАБ, али је било значајно више пушача међу болесницима са ПАБ ( $p < 0,01$ ). Закључак. Преваленција ПАБ код испитаних пацијената са типом 2 ДМ је износила 14,6%. Дијабетес је трајао незначајно дуже код пацијената са ПАБ и међу њима је било значајно више пушача него у групи без ПАБ. Единбуршки упитник за клаудикације је био позитиван код само трећине пацијената са ПАБ. Мјерењем ПБ индекса се може рано дијагностиковати ПАБ код много већег броја пацијената са типом 2 ДМ него примјеном Единбуршког упитника.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*      ДА      НЕ  
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	<b>Lakić B</b> , Račić M, Vulić D. Retrospective analysis of the role and performance of family medicine versus emergency medical services in the pre-hospital management of patients with AMI in Banja Luka. Acta Medica Academica 2016;45(1):10-8.	Оригинални рад у часопису међународног значаја

*Кратак опис садржине:* Циљ рада био је да се испитају разлике у преболничком збрињавању пацијената са акутним инфарктом миокарда између служби хитне медицинске помоћи и породичне медицине. Материјал и методе: Овом ретроспективном дескриптивном студијом обухваћени су пацијенти лијечени од акутног инфаркта миокарда у Универзитетском клиничком центру Бања Лука, у периоду од 1. јануара до 31. децембра 2011. године. Пацијенти су подијељени у двије групе: пацијенти који су били упућени од стране службе породичне медицине и они који су били упућени из службе хитне медицинске помоћи, Дома здравља Бања Лука. Резултати: Највећи број пацијената (58,8%) је добио преболничку његу од хитне медицинске помоћи, док су у 24,8% случајева његу пружили љекари породичне медицине. Анализа је показала да је вријеме које је прошло од појаве симптома до посјете здравственој установи (првог љекарског контакта) било краће

у служби хитне медицинске помоћи ( $p < 0,001$ ). Просјечно вријеме од појаве симптома до доласка у ординацију породичне медицине било је 24 сата, а до хитне помоћи 2 сата. Пацијенти који су успоставили први медицински контакт са Хитном помоћи пријављују теже симптоме од оних који су посјетили породичног љекара. Закључак: Озбиљност симптома је утицала на одлуку пацијената да благовремено потраже помоћ те изаберу установу првог медицинског контакта. Интервенције за смањење кашњења морају се фокусирати на побољшање свијести јавности о симптомима акутног инфаркта миокарда и повећање њеног знања о предностима раног медицинског контакта и лијечења. Потребна је континуирана едукација породичних љекара у овој области.

Рад припада проблематици докторске дисертације:      ДА              НЕ  
 ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	<b>Lakić B. Račić M. Učestalost faktora rizika kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. Scr Med 2016;47(2):131-139.</b>	Стручни рад у часопису националног значаја

*Кратак опис садржине:* Увод. Дјеловањем различитих фактора ризика долази до настанка акутног инфаркта миокарда као најозбиљнијег облика исхемијске болести срца и главног узрока изненадне смрти широм свијета.

Циљ рада. Циљ ове студије је био процјена учесталости промјењивих и непромјењивих фактора ризика код пацијената са акутним инфарктом миокарда у Републици Српској.

Испитаници и методе. Студија пресјека је укључивала пацијенте са подручја општина Бања Лука и Лакташи, обољеле од акутног инфаркта миокарда, који су лијечени на Клиници за кардиваскуларне болести Универзитетског клиничког центра Бања Лука у периоду од 1.1.2011. до 31.12.2011.године. Анализирани су сљедећи фактори ризика: артеријска хипертензија, вриједност укупног холестерола, дијабетес мелитус, прекомјерна тјелесна тежина и гојазност, пушење, позитивна породична анамнеза и физичка неактивност.

Резултати. Од укупно 273 пацијента, већину су чинили мушкарци(64%), а утврђена је статистички значајна разлика између доби испитаника мушког и женског пола( $p < 0,01$ ). Најзаступљенији фактор ризика код оба пола је хипертензија(70,1%), а најмање присутан фактор ризика је дијабетес мелитус (25,6%). Пушачи и бивши пушачи су чинили 58,1%, са статистичком значајношћу између мушкараца и жена ( $p < 0,01$ ). Просјечан ИТМ код оба пола је био у категорији прекомјерне тјелесне тежине (27,69 кг/м<sup>2</sup>). Позитивна породична анамнеза је утврђена код готово половине испитаника (49,4%), са статистички значајном разликом између старосних група и породичне анамнезе ( $p = 0,036$ ).

Закључак. Од акутног инфаркта миокарда углавном обољевају мушкарци у 60-им годинама живота, док жене обољевају у просјеку 9 година касније него мушкарци. Број један фактор ризика код оба пола је хипертензија. С обзиром на велики утицај фактора ризика на настанак акутног инфаркта миокарда, предност се мора дати превенцији и контроли истих, посебно на примарном нивоу здравствене заштите

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):

**Проф. др Момир Миков**

#### Кратки биографски подаци

- Редовни професор на Катедри за фармакологију и токсикологију Медицинског факултета у Новом Саду
- Завршио је Медицински факултет, дипломирао 1980. год. са просечном оцјеном 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.
- Руководилац 5 пројеката у последњих 10 година.

#### Квантитативни показатељи

- Аутор је: 10 књига (једна од њих је монографија о жучним киселинама на енглеском језику),
- 155 радова у међународним часописима са СЦИ листе, од тога 32 у водећим часописима, 39 радова у домаћим часописима и 168 саопштења на домаћим и страним научним скуповима.
- У последњих 5 година објавио је 41 рад са СЦИ листе.
- Коефицијент научне компетентности на основу Правилника Министарства за науку, укупни и за последњих 10 година: -укупни коефицијент је 634, за последњих 10 година 362 (према картону научног радника министарства за науку).

#### Цитираност радова са SCI листе:

- 2385 (1722 цитата и 663 самоцитата) (Matica Srpska),
- Х-индекс 27 (Scopus), закључно са новембром 2020.
- Цитираност радова Google Scholar новембар 2020: 3747 Х-индекс 35.
- Збир импакт фактора радова за последњих 10 година 149,2, укупан 298.
- Налази се на листи првих 2% најцитиранијих научника у Свијету према цитираности у 2019. години

#### Кратак приказ најзначајнијих резултата

- **Открио је и патентирао хипогликемијско и хиполипемичко дејство деривата жучних киселина као први у свету, 4 патента (2000 (1), 2004 (1), 2009. год (2),**
- Објавио је више радова из те области и тиме допринео разумевању улоге жучних киселина у третману дијабетеса.
- **Оснивач је 3 истраживачке групе** које изучавају жучне киселине као антидијабетике и модификаторе ресорпције (1 у Новом Саду на Катедри за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију Медицинског факултета у Новом Саду, 2 у Новом Зеланду на Отаго универзитету и 3 у Аустралији у Перту, које међусобно сарађују.
- Изучава значај цријевне микрофлоре на дејство и метаболизам лијекова.
- Његови радови су дали основу за разумијевање жељених и нежељених дејстава лијекова, на примјер парацетамола која настају као последица метаболизма цријевном микрофлором.

### Квалитативни показатељи

- Предавач на Фармацеутском факултету Отаго универзитета у Новом Зеланду (2004 до 2008.), на Медицинском факултету у Бања Луци (од 1997. до данас) и Подгорици (од 2010. до 2015). Гостујући професор на Куртин универзитету, Перт, Аустралија 2013. год.
- Оснивач је Балканског састанка о метаболизму и токсичности ксенобиотика које се редовно одржава сваке треће године почевши од 1991. год. до 2004. год.
- Председник савјета за пестициде Министарства пољопривреде екологије РС С, задужен за процјену токсичности пестицида почевши од 2013. год. до 2019. год.
- Експерт је Агенције за лијекове и медицинска средстав Србије за процјену квалитета документације за хумане лијекове од 2004. год. до данас.

Домаћа и страна признања и награде:

- Годишња награда Српског лекарског друштва 2017. год.
- Годишња награда Српског лекарског друштва –Друштва лекара Војводине за научни рад 2004. год. Награду Војних фармацеутских лабораторија Грчке Армије 2003. год.
- Награда за научни допринос војних фармацеутских лабораторија и Панхеленског удружења фармацеута Грчке 1994. год.

• Поставио је основе научноистраживачког рада и едукације на Студијама фармације при Медицинском факултету у Новом Саду као први шеф Завода за фармацију и члан оснивачког тима студија фармације.

- Ментор је у 15 докторских теза (10 завршених и 5 су у току) и 10 магистарских теза. 7 доктораната су сада доценти и професори.
- Као носилац научних пројеката је омогућио да најбољи студенти раде докторате и истраживања у нашој земљи.
- Уредник првог електронског издања регистра лекова (Лекови у промету) 1992 год. Ко-уредник књиге Лекови у промету од 2009. до данас
- Увео је систем добре лабораторијске праксе у фармаколошким лабораторијама на Медицинском факултету у Новом Саду 1996. год. који је у функцији и данас.

Чланство у домаћим и страним научним друштвима и уређивање часописа

- Члан је Српског лекарског друштва од 1981. године.
- Редовни је члан Академије медицинских наука Српског лекарског друштва.
- Председник и оснивач је Секције за клиничку фармакологију Српског лекарског друштва. 2009 - 2015. Члан је уређивачког одбора часописа Clinical Pharmacology (Чешка Република) Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics (САД)
- Ко-уредник у часопису Frontiers in Pharmacology за област метаболизам и транспорт лекова.
- Рецензент је у 9 часописа са SCI листе.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница Одабране публикације
1.	<b>Mikov M, Đanić M, Pavlović N, Stanimirov B, Goločorbin-Kon S, Stankov K, Al-Salami H.</b> Potential applications of gliclazide in treating type 1 diabetes mellitus: formulation with bile acids and probiotics. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2018;43(3):269-80.



2.	<b>Mikov M</b> , Đanić M, Pavlović N, Stanimirov B, Goločorbin-Kon S, Stankov K, Al-Salami H. <u>The role of drug metabolites in the inhibition of cytochrome P450 Enzymes</u> . Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017;42(6):881-90.
3.	<b>Mikov M</b> , Al-Salami, H, Golocorbin-Kon, S, Skrbic R, Raskovic A, Fawcett J.P. <u>The influence of 3<math>\alpha</math>,7<math>\alpha</math>-dihydroxy-12-keto-5<math>\beta</math>-cholanate on gliclazide pharmacokinetics and glucose levels in a rat model of diabetes</u> . Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2008; 33(3):137-142. <a href="http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-56249104781&amp;partnerID=40&amp;md5=529403e918a35dd4867ebe41f4231dbf">http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-56249104781&amp;partnerID=40&amp;md5=529403e918a35dd4867ebe41f4231dbf</a>
4.	<b>Mikov M</b> , Boni, N.S, Al-Salami, H, Kuhajda K, Kevresan S, Golocorbin-Kon S, Fawcett J.P. <u>Bioavailability and hypoglycemic activity of the semisynthetic bile acid salt, sodium 3<math>\alpha</math>,7<math>\alpha</math>-dihydroxy-12-oxo-5<math>\beta</math>-cholanate, in healthy and diabetic rats</u> . Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2007;32 (1):7-12. <a href="http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-34247475593&amp;partnerID=40&amp;md5=c4f22790c6896d66c185279f8d746178">http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-34247475593&amp;partnerID=40&amp;md5=c4f22790c6896d66c185279f8d746178</a>
5.	<b>Mikov M</b> , Fawcett, J.P, Kuhajda, K, Kevresan S. <u>Pharmacology of bile acids and their derivatives: Absorption promoters and therapeutic agents</u> Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2006;31 (3):237-251. <a href="http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33751518532&amp;partnerID=40&amp;md5=7658e25659e11b78db860e253cb6f933">http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33751518532&amp;partnerID=40&amp;md5=7658e25659e11b78db860e253cb6f933</a>
6.	<b>Mikov M</b> , Kevrešan, S, Kuhajda, K, Jakovljević, V, Vasović, V. <u>3<math>\alpha</math>,7<math>\alpha</math>-dihydroxy-12-oxo-5<math>\beta</math>-cholanate as blood-brain barrier permeator</u> . Polish Journal of Pharmacology 2004; 56 (3):367-371. <a href="http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-3542993842&amp;partnerID=40&amp;md5=d2fc87a3d3514fabfa5d8c1dd0ca4510">http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-3542993842&amp;partnerID=40&amp;md5=d2fc87a3d3514fabfa5d8c1dd0ca4510</a>
7.	<b>Mikov M</b> , Kuhajda, Kandrak J. <u>Current aspects in pharmacologic use of bile acids [Savremeni pravci farmakoloske primene zucnih kiselina.] Medicinski pregled</u> 2003;56(5-6):237-242. <a href="http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0642343873&amp;partnerID=40&amp;md5=efe172d7e28d00e241ab2fdd0b1b7182">http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0642343873&amp;partnerID=40&amp;md5=efe172d7e28d00e241ab2fdd0b1b7182</a>
8.	Mooranian, A, Negrulj, R, Chen-Tan N, Al-Sallami H.S, Fang Z, Mukkur T, <b>Mikov M</b> , Golocorbin-Kon S, Fakhoury M, Arfuso, F, Al-Salami, H. <u>Novel artificial cell microencapsulation of a complex gliclazide-deoxycholic bile acid formulation: A characterization study</u> . Drug Design, Development and Therapy 2014; 8:1003-1012. <a href="http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84905244183&amp;partnerID=40&amp;md5=3fff50aef44bda8b35d8eda91f5f640f">http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84905244183&amp;partnerID=40&amp;md5=3fff50aef44bda8b35d8eda91f5f640f</a>
9.	Mooranian A, Negrulj R, Al-Sallami HS, Fang Z, <b>Mikov M</b> , Golocorbin-Kon S, et al. <u>Probucol release from novel multicompartmental microcapsules for the oral targeted delivery in type 2 diabetes</u> . AAPS PharmSciTech. 2015;16(1):45-52.
10.	Mooranian A, Zamani N, Takechi R, Al-Sallami H, <b>Mikov M</b> , Goločorbin-Kon S, Kovacevic B, Arfuso F, Al-Salami H. <u>Pharmacological effects of nanoencapsulation of human-based dosing of probucol on ratio of secondary to primary bile acids in gut, during induction and progression of type 1 diabetes</u> . Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2018;46(sup3):S748-54.

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

Биографија коментара (до 1000 карактера):

**Проф. др Ранко Шкрбић**

**Образовање**

- 1981-1986 Медицински Факултет, Универзитет у Бања Луци, БиХ, Југославија  
Дипломске студије, Доктор медицине
- 1987-1989 Природно-математички факултет, Универзитет у Загребу, Хрватска  
Постдипломске студије
- 1989-1990 Медицински факултет, Шиншу Универзитет, Матсумото, Јапан;  
Стипендиста јапанске владе, Докторске студије.
- 1991 Магистарска теза, Природно-математички факултет, Универзитет у Загребу.  
Магистар биомедицинских наука.
- 1994 Докторска дисертација, Медицински факултет Универзитета у Београду.  
Доктор медицинских наука.
- 1996-1999 Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Специјализација из  
клиничке фармакологије. Специјалиста клиничке фармкологије.

**Кратки курсеви и обука**

- 1988-1989 Студијски боравак и тренинг из експерименталне токсикологије. ВТИ –  
Војнотехнички институт, Београд.
- 1989 Тренинг из експерименталних фармаколошких метода, HSE, Hugo Sacks  
Electronics, Freiburg, Њемачка.
- 1999 Тренинг из Фармакоинформатике, Бристол Роуал Инфирмару, Бристол, Велика  
Британија.
- 2000 Курс из фармакоекономије, London School of Economics (LSE) London,  
Велика Британија.
- 2002 Тренинг из здравственог менаџмента, (ToT-Training of trainers програм), Институт  
за здравствени менаџмент, Бања Лука, у сарадњи са Импераил колеџом из Лондона и  
Хајделберг универзитетом.

**Научни степени**

- Магистарска теза (МСци, Биологија) Природно-математички факултет,  
Универзитет у Загребу, Хрватска. 1991 година “Утицај ендотоксина E. coli на уринарну  
екскрецију каликреина код пацова”
- Докторска дисертација (PhD, Фармакологија) Медицински факултет, Универзитет  
у Београду, 1994. “Присуство адренергичких, серотонинергичких, холинергичких и ВИП  
рецептора у лингвалним артеријама пса и мајмуна ”

**Запослења и Професионални ангажмани**

- 1986-1987 Доктор опште праксе, Дом здравља, Лакташи, Бања Лука.
- 1987-1991 Асистент приправник, Катедра за фармакологију,  
Медицински факултет, Универзитет у Бања Луци.
- 1989-1994 Виши асистент, Катедра за фармакологију,  
Медицински факултет, Универзитет у Бања Луци.
- 1994-2002 Доцент, Катедра за фармакологију, Медицински факултет, Универзитет у  
Бања Луци.
- 2002-2009 Ванредни професор фармакологије, токсикологије и клиничке  
фармакологије, Медицински факултет, Универзитет у Бања Луци.
- 2002-2006 Шеф катедре за фармакологију, Медицински факултет, Универзитет у Бања  
Луци.
- 2009-сад Редовни професор фармакологије, токсикологије и клиничке фармакологије,  
Медицински факултет, Универзитет у Бања Луци.

- 1998-2002 Шеф Националног информационог центра за лијекове, основаног у сарадњи за SZO i EU-ECHO.
- 1997-1999 Предсједавајући Комисије за лијекове, Министарство здравља Републике Српске.
- 1999-2002 Предсједавајући Комисије за регистрацију лијекова Републике Српске.
- 1998-1999 EU PHARE, Регионални координатор за развој фармацеутског сектора у Босни и Херцеговина.
- 1999-2000 УНИЦЕФ, Регионални координатор за есенцијалне лијекове и рационално кориштење лијекова у Републици Српској (БиХ).
- 2000-2002 EU PHARE, Регионални координатор за реформу здравствене заштите у Босни и Херцеговини.
- 2000-2003 Предсједник Комисије за позитивну листу лијекова, Фонд здравственог осигурања Републике Српске.
- 2001-2003 Консултант за израду стандарда за акредитацију и клиничких водича, EPSILON Research, Development and Consulting, doo, Бања Лука (Basic Health Project – Пројекат основног здравства, Свјетске банке, Акредитација и осигурање квалитета).
- 2002-2004 Директор Института за здравствени менаџмент.
- 2006-2013 Министар здравља и социјалне заштите, Влада Републике Српске.
- 2013-2015 Амбасадор Босне и Херцеговине у Србији.
- 2015-2016 Руководилац Докторских студија, Медицински факултет, Универзитета у Бањој Луци.
- 2016-сад Декан Медицинског факултета, Универзитета у Бањој Луци.

#### **Чланство у професионалним удружењима**

- Члан - Council of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) Асоцијација за клиничку фармакологију и терапеутику Вијећа Европе
  - Члан фармаколошког друштва Југославије
  - Члан Одсјека за токсикологију Медицинске асоцијације Србије
  - Члан секције за клиничку фармакологију Медицинске асоцијације Србије
  - Члан Удружења друштава клиничке фармакологије са секцијама за клиничку фармакологију и фармакоинформатику Босне и Херцеговине
  - Члан Удружења клиничких фармаколога Републике Српске
- Организација међународних конференција
- 6th Xenobiotic Metabolism and Toxicity Workshop of Balkan Countries, Banja Luka, Bosnia & Herzegovina, 16-20 Jun, 2004
  - The Third Health Ministers' Forum - Health in All Policies in South-eastern Europe: a Shared Goal and Responsibility ; 13-14 October, 2011, Banja Luka, Republic of Srpska, B&H  
Бањалучка Декларација је потписана од стране 10 Министара здравља земаља Југоисточне Европе.
  - International Conference on Medical and Biological Engineering in Bosnia and Herzegovina СМВЕВИН (Међународна конференција о медицинском и биолошком инжењерингу. Бања Лука), 16.-18. Мај 2019.
- Учешћа на међународним форумима
- Учешће у раду Скупштине Свјетске здравствене организације (World Health Assembly of WHO), Geneva. 2006-2012.
  - Учешће у раду Специјалног засједања Генералне Скупштине УН-а, New York 2012.
  - Учешће у раду Регионалног комитета СЗО (WHO EURO Regional Committees): Copenhagen, Moscow, Vaku, Valletta.
  - Учеће у раду Здравствене мреже земаља Југоисточне Европе (SEEHN).

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница Одабране публикације
1.	Grabež M, Škrbić R, Stojiljković MP, Rudić-Grujić V, Paunović M, Arsić A, Petrović S, Vučić V, Mirjanić-Azarić B, Šavikin K, Menković N, Janković T, Vasiljević N. Beneficial effects of pomegranate peel extract on plasma lipid profile, fatty acids levels and blood pressure in patients with diabetes mellitus type-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>J Funct Foods</i> , December 2019, DOI:10.1016/j.jff.2019.103692
2.	Kecman S, Škrbić R, Badnjevic Cengic A, Mooranian A, Al-Salami H, Mikov M, Golocorbin-Kon S. Potentials of human bile acids and their salts in pharmaceutical nano delivery and formulations adjuvants. <i>Technol Health Care</i> . 2019 Sep 17. doi: 10.3233/THC-191845
3.	Raskovic A, Mikov M, Škrbic R, Jakovljevic V, Vasovic V, Posa M, Kuhajda K, Kevresan S, Tomic Z, Siladji Dj. Effect of stevioside and sodium salt of monoketocholic acid on glycemia in normoglycemic and diabetic rats. <i>Eur J Drug Metab Pharmacokinetics</i> , 2008; 33(1):17-22.
4.	Al-Salami H, Butt G, Tucker I, Škrbic R, Golocorbin-Kon S, Mikov M. Probiotic treatment preceded by a single dose of bile acide and gliclazide exert the most hypoglycemic affect in type 1 diabetic rats. <i>Med Hypotheses and Res</i> , 2008; 4(2):93-101.
5.	Mikov M, Al-Salami, H, Golocorbin-Kon, S, Škrbic R, Raskovic A, Fawcett J.P. The influence of 3a,7a-dihydroxy-12-keto-5b-cholanate on gliclazide pharmacokinetics and glucose levels in a rat model of diabetes. <i>Eur J Drug Metab Pharmacokinet</i> 2008; 33(3):137-142. <a href="http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-56249104781&amp;partnerID=40&amp;md5=529403e918a35dd4867ebe41f4231dbf">http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-56249104781&amp;partnerID=40&amp;md5=529403e918a35dd4867ebe41f4231dbf</a>

Да ли коментор испуњава услове?

ДА

НЕ

## IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

### IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Утицај урсоедоксихолне киселине на параметре оксидативног стреса, инфламације и ендотелне дисфункције код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

### IV.2 Предмет истраживања

Дијабетес мелитус (ДМ) као хетерогена група метаболичких поремећаја глукозе, масти и протеина, са преваленцијом која се повећава деценијама, је озбиљан здравствени проблем широм свијета и с правом се назива епидемијом 21 вијека. У свијету према подацима Међународне федерације за дијабетес (*International Diabetes Federation– IDF*) током 2019. године 463 милиона (9,3%) одраслих животне доби од 20 до 79 година су имали дијабетес, а процјењује се да ће до 2045.године преко 700 милиона (10,9%) одраслих (сваки једанаести становник) живјети са дијабетесом [1]. Међу 10 земаља са највећом преваленцијом дијабетеса у Европском региону у 2015.години, Босна и Херцеговина се налази на четвртном мјесту (9,9%), последије Србије која заузима треће мјесто (10,3%) [1,2,3].

Најчешћи облик дијабетеса (90-95%) је тип 2 дијабетес мелитуса (ДМТ2), раније познат као „инсулин независни дијабетес“ [4]. ДМТ2 је болест која дуго времена може остати недијагностикована, јер се хипергликемија развија постепено, често без довољно озбиљних примјетних симптома за пацијента. Наиме, болест је прогресивна и развија се у фазама. Права историја болести вјероватно започиње 10–20 година прије клиничког почетка, као претклиничко раздобље с инсулинском резистенцијом (ИР), неосјетљивошћу мишићног, масног и јетреног ткива на инсулин [5,6].

У тренутку постављања дијагнозе ДМТ2, код око 40% болесника се утврђују узнапредовала и клинички манифестна оштећења артеријских крвних судова. Она настају услед метаболичке абнормалности односно компензаторне хиперинсулинемије, која има снажан атерогени потенцијал, посебно у фази максималне хиперсекреторне активности, у периоду прије манифесно измјењене гликорегулације. Хиперинсулинемија је у почетку способна одржавати нормалне гликемије наташте и постпрандијално. Као последица наведеног јавља се хипергликемија уз прогресиван развој компликација, кроз процес атеросклерозе и микроангиопатије [4,7]. Већина пацијената са ДМТ2 има и прекомјерну тјелесну тежину и гојазност. Сам по себи вишак килограма узрокује неки степен ИР [4].

С тим у вези, уз ДМТ2 битан је и појам метаболичког синдрома (хипергликемија, хипертензија, дислипидемија и централна гојазност), са промјенама дефиниције од прве дефиниције коју је дала Свјетска здравствена организација (СЗО) из 1998.године до данас када имамо јасно дефинисане критеријуме за сваки параметар [8]. Метаболички синдром је повезан са ДМТ2 и кардиоваскуларним болестима (КВБ). ИР се доводи у везу са повећањем КВ ризика и смртности код групе болести не само дијабетеса него и хипертензије, гојазности, метаболичког синдрома и срчане инсуфицијенције [9].

У дијабетесу постоје значајни липидни поремећаји, квалитативне промјене липопротеина. Стога се хиперлиппротеинемичка и дислипидемичка у ових болесника називају дијабетесна дислипидемија. Дијабетесна дислипидемија је представљена хипертриглицеридемијом и хиперхолестеролемијом са ниском концентрацијом фракције липопротеина велике густине (*High-Density Lipoprotein; HDL*) [10,11]. Дислипидемија у ДМТ2 карактерише се и промјенама у саставу свих липопротеина. Посебно значајне су партикуле липопротеина мале густине (*Low-Density Lipoprotein; LDL*) које га чине

осјетљивим на оксидацију, и заузимају централно мјесто за настанак атерома зида крвног суда те је и ризик за појаву атеросклерозе повишен [12]. Имајући у виду ова сазнања, ДМТ2 представља еквивалент коронарне болести због чега је и циљна вриједност LDL холестерола у ових пацијената изузетно ниска [13].

#### Гликорегулација у ДМТ2

Од раније је познат значај добре метаболичке контроле у дијабетесу за редукацију компликација дијабетеса [14,15]. За праћење гликемијске контроле у клиничкој пракси се обично користи гликозилирани хемоглобин (ХБА1ц) који мјери вриједност просјечне глукозе у плазми током претходних 8 до 12 недеља. Вриједности просјечне гликемије ближе нормалним знатно смањују ризик од посебно микроваскуларних компликација. Лоша страна стриктне гликорегулације је потенцијално опасан нежељени ефекат лијечења (хипогликемија) [16].

Циљне вриједности за контролу гликемије су: 1. ХБА1ц < 7,0% (53 mmol/mol); 2. ХБА1ц < 8% (64 mmol/mol) код особа с честим тешким хипогликемијама, узнапредовалим компликацијама или кратким очекиваним животним вијеком; 3. гликемија наташте  $\leq 7,2$  mmol/l и гликемија 2 сата након јела  $\leq 10,0$  mmol/l. Стога, индивидуални гликемијски циљеви се препоручују као најбољи начин лијечења у ДМТ2 [16,17].

#### Оксидативни стрес, инфламација и ендотелна дисфункција – веза са ДМТ2

ДМТ2 је метаболички поремећај манифестан са хипергликемијом и инсулинском резистенцијом за који се сматра да је оксидативни стрес примарни узрок [18]. С обзиром на оксидативни стрес и ћелијски метаболизам, истраживања су показала да су митохондрије и ендоплазматски ретикулум (ЕР), двије ћелијске органеле, које имају кључну улогу. Митохондрији су главни извор реактивних врста кисеоника, слободних радикала кисеоника (*Reactive Oxygen Species; ROS*) и учествују у ћелијској апоптози и метаболизму калцијума као и продукцији аденозин трифосфата (АТФ). ROS су слободни радикали (честице кисеоника са једним или више слободних електрона) као међупроизводи у метаболизму кисеоника, укључујући хидроксилни радикал (\*ОН), супероксидни анјонски радикал ( $O_2^-$ ) и пероксинитрит ( $ONOO^-$ ), као и реактивни нерадикалски облик ROS попут водоник пероксида ( $H_2O_2$ ) који имају улогу у настанку оксидативног стреса. Оксидативни стрес се дефинише као дисбаланс између стварања и уклањања ROS у корист њиховог повећаног стварања [19]. Са биолошког аспекта су поред ROS значајне и реактивне врсте азота (*Reactive Nitrogen Species; RNS*), од којих је свакако најважнији азот оксид ( $NO\cdot$ ) [20].

Истраживање *Al-Gadi* и сар. је потврдило везу митохондријалне болести и веће инциденције ендокриних болести укључујући и ДМТ2 [21]. Наиме, продукција ROS, митохондријална дисфункција, ентитет означен као “ендоплазматски ретикулум стрес” [22], кључни су за функционисање  $\beta$ -ћелија панкреаса односно кључни су посредници за апоптозу  $\beta$ -ћелија панкреаса [23,24]. Такође, пацијенти обољели од дијабетеса су изложени оксидативном стресу и повећаном генерисању ROS, што је у вези са развојем хроничних компликација дијабетеса [25]

Упални одговор организма је заједно са оксидативним стресом одлика атеросклерозе, ИР и ДМТ2, те се атеросклероза може појавити годинама прије клиничке манифестације дијабетеса [26]. Адипоцити и макрофази који се налазе у масном ткиву, луче проинфламаторне цитокине, за које се зна да нису само маркери инфламаторног процеса већ његови активни учесници и на различите начине доприносе патогенези ИР, метаболичког синдрома и ДМТ2 [26,27].

Дијабетес се сматра стањем хроничне инфламације ниског степена у коме медијатори запаљења као што су TNF alfa (Tumor Necrosis Factor alpha; TNF  $\alpha$ ), интерлеукин-1 (IL-1), интерлеукин-6 (IL-6), високо сензитивни Ц-реактивни протеин (high sensitive; hsCRP) и фибриноген учествују изнова у понављању инфламације [28-31]. Скорашње истраживање у Бразилу је показало да TNFR1, TNF  $\alpha$ , IL-4, адипокини и хемокини у серуму играју

важну улогу у запаљенском процесу код ДМТ2 и доприносе смањењу бубрежне функције [32].

Прогресија ИР у ДМТ2 иде паралелно са прогресијом ендотелне дисфункције у атеросклерози. Ендотелну дисфункцију карактерише редукована биорасположивост азот монооксида (NO), а тиме се ремети ендотел зависна вазодилаторна способност крвног суда. С обзиром на заштитну улогу NO, ендотелна дисфункција подразумева и одређени степен активације ендотелних ћелија мијењајући инертни ендотелни фенотип у проинфламаторни, пролиферативни и прокогулантни. Долази до синтезе проинфламаторних цитокина и адхезивних молекула [33].

Ендотелна дисфункција може се открити мјерењем повишеног нивоа ћелијских адхезионих молекула (*Cellular Adhesion Molecules; CAMs*), као што су Е-селектин, молекул међућелијске адхезије 1 (*Intercellular adhesion molecule 1; ICAM-1*), молекул васкуларне ћелијске адхезије (*Vascular cell adhesion molecule1; VCAM-1*). TNF  $\alpha$ , који је такође мјерљив проинфламаторни цитокин, индукује експресију ICAM, VCAM од стране ендотелних ћелија. Претходне студије су показале да су растворљиви облици ових адхезивних молекула присутни у серуму пацијената са дијабетесом, указујући да активација ендотела може играти улогу у дијабетесу [33,34,35]. Ови процеси не само да утичу на васкуларни ендотел, већ доприносе и развоју микроваскуларних компликација код пацијената са ДМТ2.

Такође, резултати десетогодишње мултицентричне CARDIO студије [34] код млађе популације која није имала дијабетес, су потврдили позитивну везу биомаркера инфламације и ендотелне дисфункције са појавом ДМТ2. Мета-анализа која је анализирала 15 студија укључујући и претходну је утврдила да повишени CAMs у циркулацији, посебно ICAM-1 и Е-селектин, доводе до повећаног ризика од ДМТ2 на начин овисан о дози, подржавајући претпоставку да ендотелна дисфункција придонosi развоју ДМТ2 [36]. Домингуети и сар. су указали да постоји веза оксидативног стреса, инфламације, хиперкоагулабилности са микро и макроваскуларним компликацијама у дијабетесу кроз повишене параметре као што су Von Willebrand faktor (vWF), IL-6, TNF- $\alpha$ , д- димер и инхибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) [37].

Већина истраживања су углавном пратила везу параметара оксидативног стреса, инфламаторног одговора и ендотелне дисфункције и инциденције ДМТ2, потврдивши њихове улоге предиктора за настанак ДМТ2, а тиме и њихов значај за праћење у превенцији ДМТ2. Међутим, праћење параметара оксидативног стреса, инфламаторног одговора и ендотелне дисфункције у ДМТ2, је битно и током лијечења пацијената са ДМТ2 с обзиром на спречавање и одгађање свих компликација болести као и евентуалне примјене неких ефикаснијих терапијских процедура у скорој будућности.

Улога жучних киселина у метаболизму глукозе

Крајем XX вијека жучне киселине су постале предмет интересовања научника због спознаје да, осим ефекта у солубилизацији холестерола у жучи, могу да имају улогу у ћелијској хомеостазии, метаболичким процесима, ћелијској смрти као и способности активације различитих рецептора [38,39]. Након открића нуклеарних и мембранских рецептора као што је фарнезоид X рецептор (FXR) 1995. године, те других мембранских рецептора, жучне киселине су препознате као паракрини и ендокрини сигнални молекули који активирају ове рецепторе и тако учествују у регулацији експресије гена укључених у интегративни метаболизам [40-42]. Активацијом наведених рецептора жучне киселине регулишу метаболизам глукозе, липопротеина, ћелијске пролиферације и апоптозе, инфламације и карциногенезе [43].

Такође, активирањем Г-протеин везаног рецептора жучних киселина или Такеда Г-протеин везаног рецептора 5 (GPBAR1, TGR5) у ентероендокриним Л ћелијама, жучне киселине побољшавају глукозом-индуковану секрецију инсулина и постпрандијалну гликемију посредством глукагону-сличног пептида-1 (*Glucagon like peptide; GLP-1*),

препознајући се као метаболички регулатори, који активацијом одређених сигналних путева могу да имају улогу и у самој патогенези ДМТ2 [44,45]. Наиме, промјене метаболизма жучних киселина и сигналних путева у којима учествују су удружене са метаболичким поремећајима, ДМТ2 и гојазношћу. Супротно томе, третман ДМТ2 са дериватима жучних киселина или баријатријском хирургијом код гојазних резултује бољом гликорегулацијом. Стога се може рећи да жучне киселине с обзиром на метаболизам глукозе, имају своју улогу и у здрављу и у болести [46].

Ове научне чињенице могу имати значај у лијечењу ДМТ2 преко рецепторског механизма дјеловања и употребе TGR5 агониста (још увијек нису досегли клиничку примјену) како би се редуковао ХБА1ц и дугорочне компликације ове болести [44].

Жучне киселине су амфифилне молекуле са 24 атома угљеника које се с обзиром на своју поларност састоје из хидрофобног и ригидног стероидног језгра на које су везане хидрофилне хидроксилне групе као и флексибилни кисели алифатични бочни ланац. Синтеза се одвија у хепатоцитима из холестерола у неколико фаза. Настале киселине се називају примарним киселинама и то су холна (*Cholic acid; CA*) и хенодеоксихолна киселина (*Chenodeoxycholic acid; CDCA*), које се коњугују са аминокиселинама, глицином (75%) и таурином (25%) [47]. Настали коњугати (лакше се растварају у води, а жучне киселине постају мање токсичне) се често називају и жучним солима, које се депонују у жучи односно жучној кеси, а након уноса хране доспијевају у цријева. У цријевима уз помоћ бактерија долази до декоњугације те тако из СА настаје деоксихолна

(*Deoxycholic acid; DCA*), а из CDCA настаје литохолна (*Lithocholic acid; LCA*) [48] Већина жучних киселина (95%) се ресорпује у терминалном илеуму, а мали дио иде у колон и избацује путем фецеса. Друге промјене у структури жучних киселина обухватају оксидацију хидроксилних група и настанак епимера, урсодоксихолне киселине (*Ursodeoxycholic acid; UDCA*). Ово се дешава уз помоћ бактеријских сојева клостридија који омогућавају епимеризацију 7 $\alpha$ -хидроксилне групе CDCA у 7 $\beta$  епимер, UDCA (3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дихидрокси-5 $\beta$ -холан-24-оичну киселину). UDCA има својства повољна како за организам домаћина тако и за интестиналне бактерије [49].

Иначе, смјеса примарних и секундарних жучних киселина и соли се апсорбује у илеуму, затим враћа у јетру гдје се опет коњугују, па путем жучи излучују у жучну кесу у континуалном путу (4-14 пута у току дана) који се зови ентерохепатички циклус [48,50,51].

Једна од основних физиолошких функција жучних киселина је елиминација холестерола из организма. Деценијама су само сматране искључиво биолошким сурфактантима, који врше солубилизацију масти из хране и на тај начин омогућавају њихову даљу разградњу и апсорпцију. Данас је познато да су жучне киселине, као сигнални молекули, укључени у регулацију метаболизма глукозе и липида, термогенезе, инфламаторних и имуномодулаторних процеса, антибактеријске заштите интестиналног тракта и у друге физиолошке функције [52].

У свијету се данас раде рандомизована клиничка истраживања која испитују терапијске ефекте жучних киселина и њихових деривата, посебно њихово модулаторно дејство на нивоу FXR, код разних болести, па тако и код ДМТ2. UDCA је природна жучна киселина која је први пут пронађена у жучи медвједа, док се у жучи људи налази у малој концентрацији (3% укупне жучи). Она се дуги низ година користила у лијечењу холелитијазе и примарне билијарне цирозе [53].

Истраживање које су провели Миков и сар. је показало да новосинтетисане жучне киселине након назалне, супкутане и интравенске примјене код пацова снижавају глукозу у крви [50]. Познато је да секвестранти жучних киселина могу да побољшају гликемију у болесника с ДМТ2, али сам механизам њиховог дјеловања је подложен даљим расправама. Мета-анализа 15 различитих студија на људима, укључујући пацијенте са ДМТ2 и испитујући ефекте жучних киселина и секвестраната, је показала да су нивои липида



(LDL, HDL, триглицерида), као и ХБА1ц побољшани овим третманом [54]. Мета-анализа која је укључивала 17 студија, а чији фокус је била само гликорегулација код 2950 пацијената с ДМТ2, утврдила је побољшање ХБА1ц за 0,55% и гликемије наташте након употребе секвестраната жучних киселина [55].

Јапанска пилот рандомизована клиничка студија Шима и сар. код пацијената с ДМТ2 и хроничном болешћу јетре је утврдила да третман UDCA и инхибитора дипептил-пептидазе 4 (DPP-4) значајно смањује ниво ХБА1ц као и да повећава рану фазу секреције GLP-1. [56]. Овом пилот студијом се поредила употреба UDCA и ситаглиптина, а крајњи исход је био да комбиновани третман боље дјелује него сама употреба DPP-4 инхибитора на смањење ХБА1ц (са  $7,1\% \pm 1,1\%$  на  $6,6\% \pm 0,9\%$ ) и повећање секреције GLP-1 (са  $115 \pm 47$  на  $221,9 \pm 48,9$  pmol\*min/l).

Кинески научници у Шангају су поставили хипотезу да се инхибицијом стреса ендоплазматског ретикулума (ЕР), може ублажити дијабетесна нефропатија кроз антиоксидативне ефекте. Своје истраживање су провели *in vivo* и *in vitro* на дијабетесним мишевима и потврдили да UDCA ублажава ЕР стресом индуковану апоптозу ћелија бубрежних тубула (подоцита), као и оксидативни стрес, продукцију ROS, те да има ренопротективни ефекат [57].

Тронеделна примјена UDCA код гојазних пацијената у дози од 20 mg/kg/dan смањује серумски AST (аспартат аминотрансфераза), GGT (гама-глутамилтрансфераза), слободне масне киселине, укупни холестерол и LDL [58].

Скорашња експериментална студија из 2020.године на мишевима са дијабетесом је испитивала биолошке ефекте употребе комбинације антилипемика пробукола и UDCA (микрокапсуле) доводећи до хипогликемијског и антиинфламаторног ефекта на овим животињама [59]. Примјена UDCA на овакав начин је потпомогла повољно терапијско дејство основног лијека и његову биорасположивост. Такође и друге студије су користиле приступ путем нано и микро честица за бољу пероралну испоруку лијека у комбинацији са жучним киселинама [60-63]. Познато је да *tauro*-UDCA (коњугат са таурином) која се вијековима користила у кинеској медицини, редукује стрес ендоплазматског ретикулума, што је праћено побољшањем регулације гликемије и инсулинске сензитивности, те гојазности и хипертензије [64].

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

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

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels (Belgium): International Diabetes Federation; 2019.
2. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva:World Health Organization; 2016.
3. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Incidencija i mortalitet od dijabetesa. Registar za dijabetes u Srbiji. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut"; 2016.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020: Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2020;43(Suppl 1):S14-S31.
5. Ferranini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. The Medical Clinics of North America. 2011;95:327-339.
6. Derakhshan A, Tohidi M, Arshi B, Khalili D, Azizi F, Hadaegh F. Relationship of hyperinsulinaemia, insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction with incident diabetes and pre-diabetes: the Tehran Lipid and Glucose Study. Diabet Med. 2015;32(1):24-32.
7. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology,

- natural history, and prognosis. *Diabetes* 2017;66:241-255.
8. WHO-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens.* 1999;17:151-183.
  9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–1645.
  10. Elnasri HA, Ahmed AM. Patterns of lipid changes among type 2 diabetes patients in Sudan. *East Mediterr Health J.* 2008;14(2):314-24.
  11. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(3):150-9.
  12. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-2701.
  13. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016;133(24):2459–2502.
  14. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019;42:416–426.
  15. Khunti K, Seidu S. Therapeutic Inertia and the Legacy of Dysglycemia on the Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(3):349-351.
  16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2021: Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S73–S84.
  17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach. Update to a Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2015;38:140–149.
  18. Burgos-Morón E, Abad-Jiménez Z, Martínez de Marañón A, Iannantuoni F, Escribano-López I, López-Domènech S, Salom C, Jover A, Mora V, Roldan I, Solá E, Rocha M, Víctor VM. Relationship between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues. *Journal of Clinical Medicine* 2019;8(9):1385.
  19. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem.-Biol. Interact.* 2014; 224:164–175.
  20. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012; 5(1):9-19.
  21. Al-Gadi, I.S.; Haas, R.H.; Falk, M.J.; Goldstein, A.; McCormack, S.E. Endocrine Disorders in Primary Mitochondrial Disease. *J. Endoc. Soc.* 2018;2:361–373.
  22. Murphy, M.P. Mitochondrial dysfunction indirectly elevates ROS production by the endoplasmic reticulum. *Cell Metab.* 2013;18:145–146.
  23. Zeeshan, H.M.; Lee, G.H.; Kim, H.R.; Chae, H.J. Endoplasmic Reticulum Stress and Associated ROS. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:327.
  24. Shirakawa J, Togashi Y, Sakamoto E, Kaji M, Tajima K, Orime K, Inoue H, Kubota N, Kadowaki T, Terauchi Y. Glucokinase activation ameliorates ER stress-induced apoptosis in pancreatic beta cells. *Diabetes* 2013;62:3448-3458.
  25. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress—a concise review. *Saudi Pharm J.* 2016;24(5):547-553.
  26. Pouvreau C, Dayre A, Butkowski EG, de Jong B, Jelinek HF. Inflammation and oxidative

- stress markers in diabetes and hypertension. *J Inflamm Res.* 2018;11:61-68.
27. Straczkowski M, Kowalska I, Nikolajuk A, Otziomek E, Adamska A, Karolczuk Zarachowicz M, et al. Increased serum interleukin-18 concentration is associated with hypoadiponectinemia in obesity, independently of insulin resistance. *Int J Obes* 2007;31:221–5.
  28. Al-Shukaili A, Al-Ghafri S, Al-Marhoobi S, Al-Abri S, Al-Lawati J, Al-Maskari M. Analysis of Inflammatory Mediators in Type 2 Diabetes Patients. *Int J Endocrinol* 2013;(2013):1-7.
  29. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: un update. *Int J Hypertens Int J Hypertens.* 2013; 2013: 653789.
  30. Donath MZ, Shoelsen SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11(2):98-102.
  31. Gupta S, Maratha A, Siednienko J, Natarajan A, Gajanayake T, Hoashi S, et al. Analysis of inflammatory cytokine and TLR expression levels in Type 2 Diabetes with complications. *Sci Rep.* 2017; 7(1):7633.
  32. Araujo LS, da Silva MV, da Silva CA, Borges MdF, Palhares HMdC, Rocha LP, et al. Analysis of serum inflammatory mediators in type 2 diabetic patients and their influence on renal function. *PLoS ONE* 2020;15(3): e0229765.
  33. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:853–876.
  34. Odegaard AO, Jackobs DR, Sanchez OA, Goff DC, Reiners AP, Gross MD. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15(1):1-12.
  35. Dhananjayan R, Koundinya KS, Malati T, Kutala VK. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Clin Biochem.* 2016;31(4):372-379.
  36. Qiu S, Cai X, Liu J, Yang B, Zügel M, Steinacker JM, Sun Z, Schumann U. Association between circulating cell adhesion molecules and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2019;287:147-154.
  37. Domingueti, CP, Dusse L.M.S..A., Carvalho MG, de Sousa, P, Gomes, KB, Fernandes, A.P. Diabetes Mellitus: The Linkage Between Oxidative Stress, Inflammation, Hypercoagulability and Vascular Complications. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2016;30(4):738-45.
  38. Mazuy C, Helleboid A, Staels B, Lefebvre P. Nuclear bile acid signaling through the farnesoid X receptor. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(9):1631-50.
  39. Di Leva FS, Festa C, Renga B, Sepe V, Novellino E, Fiorucci S, et al. Structure-based drug design targeting the cell membrane receptor GPBAR1: exploiting the bile acid scaffold towards selective agonism. *Sci Rep.* 2015;5:16605.
  40. Stanimirov B, Stankov K, Mikov M. Bile acid signaling through farnesoid X and TGR5 receptors in hepatobiliary and intestinal diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015;14(1):18-33.
  41. Pavlovic N, Stanimirov B, Mikov M. Bile acids as novel pharmacological agents: the interplay between gene polymorphisms, epigenetic factors and drug response. *Curr Pharm Des.* 2017;23(1):187-215.
  42. Martinot E, Sedes L, Baptissart M, Lobaccaro JM, Caira F, Beaudoin C, et al. Bile acids and their receptors. *Mol Aspects Med.* 2017;56:2-9.
  43. Chávez-Talavera, O., Tailleux, A., Lefebvre, P., & Staels, B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017; 152(7):1679–1694.
  44. Van Nierop FS, Scheltema MJ, Eggink HM, Pols TW, Sonne DP, Knop FK, et al. Clinical relevance of the bile acid receptor TGR5 in metabolism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(3):224-33.
  45. Prawitt J, Caron S, Staels B. Bile Acid Metabolism and the Pathogenesis of Type 2 Diabetes.

- Curr Diab Rep 2011;11(3):160-166.
46. Shapiro H, Kolodziejczyk AA, Halstuch D, Elinav EJ. Bile acids in glucose metabolism in health and disease. *J Exp Med.*2018;215(2):383-96.
  47. Šarenac TM, Mikov M. Bile Acid Synthesis: From Nature to the Chemical Modification and Synthesis and Their Applications as Drugs and Nutrients. *Front Pharmacol.* 2018;9:939-961.
  48. Di Ciaula, A. et al. Bile acid physiology. *Ann. Hepatol.* 2017;16, S4-S14.
  49. Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res.* 2015;56(6):1085-99.
  50. Mikov M, Kukajda K, Kandrač J. Current aspects of pharmacological application of bile acids. *Med Pregl* 2003;LVI(5-6):237-242.
  51. Dawson PA. Bile Formation and the Enterohepatic Circulation. In: Said HM, editor. *Physiology of the Gastrointestinal Tract (Sixth Edition)*: Academic Press; 2018. p. 931-56.
  52. Kuipers F, Bloks VW, Groen AK. Beyond intestinal soap - bile acids in metabolic control. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10(8): 488-98.
  53. Dufour DR. Liver Disease. In: Burtis CA, Ashwood ER, and Bruns DE eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc. 2006. p. 1782-1787.
  54. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017; 227: 850–857.
  55. Hansen M, Sonne DP, Mikkelsen KH, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Bile acid sequestrants for glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications* 2017; 31(5): 918 –927.
  56. Shima KR, Ota T, Kato K, Takeshita Y, Misu H, Kaneko Sh, et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagonlike peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diab Res Care* 2018;6:e000469.
  57. Cao A, Wang L, Chen X, Guo H, Chu S, Zhang X, Peng W. Ursodeoxycholic Acid Ameliorated Diabetic Nephropathy by Attenuating Hyperglycemia-Mediated Oxidative Stress. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(8):1300-8.
  58. Mueller M, Thorell A, Claudel T, Jha P, Koefeler H, Lackner C, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol.* 2015;62(6):1398-404.
  59. Mooranian A, Raj Wagle S, Kovacevic B, Takechi R, Mamo J, Lam V, et al. Bile acid bio-nanoencapsulation improved drug targeted-delivery and pharmacological effects via cellular flux: 6-months diabetes preclinical study. *Sci Rep.* 2020;10(1):106.
  60. Mooranian A, Negrulj R, Chen-Tan N, Fakhoury M, Arfuso F, Jones F, et al. Advanced bile acid-based multi-compartmental microencapsulated pancreatic  $\beta$ -cells integrating a polyelectrolyte-bile acid formulation, for diabetes treatment. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2016;44(2):588-95.
  61. Mooranian A, Negrulj R, Mathavan S, Martinez J, Sciarretta J, Chen-Tan N, et al. An advanced microencapsulated system: a platform for optimized oral delivery of antidiabetic drug-bile acid formulations. *Pharm Dev Technol.* 2015;20(6):702-9.
  62. Mooranian A, Zamani N, Mikov M, Goločorbin-Kon S, Stojanovic G, Arfuso F, et al. Novel nano-encapsulation of probucol in microgels: scanning electron micrograph characterizations, buoyancy profiling, and antioxidant assay analyses. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018; 46(sup3):S741-S747.
  63. Mooranian A, Negrulj R, Al-Sallami HS, Fang Z, Mikov M, Golocorbin-Kon S, et al. Probuco release from novel multicompartmental microcapsules for the oral targeted delivery in type 2 diabetes. *AAPS PharmSciTech.* 2015;16(1):45-52.
  64. Kusaczuk M. Tauroursodeoxycholate-Bile Acid with Chaperoning Activity: Molecular and

- Cellular Effects and Therapeutic Perspectives. Cells. 2019;8(12):1471.
65. World Health Organization. Physical status: The use an interpretation of anthropometry. Report of WHO Expert Committee, Technical Report Series No. 854. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 1995.
66. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. Klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu: Gojaznost kod odraslih. Prvo izdanje. Banja Luka: Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2015;5-35.
67. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing The Global Epidemic. Report of WHO Expert Consultation, Technical Report Series No.894. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2000.
68. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28(7):412-9.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.4 Циљеви истраживања

Циљ ове клиничке студије је да се испита утицај UDCA на параметре оксидативног стреса, инфламације и ендотелне дисфункције код пацијената са ДМТ2.

У склопу овога предложени су и специфични циљеви истраживања.

1. Испитати улогу UDCA у оксидативном стресу кроз:

1а. Одређивање вриједности параметара оксидативног капацитета: индекс липидне пероксидације, нитрити (NO<sub>2</sub>-), водоник пероксид (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), супероксид анион радикал (O<sub>2</sub>-),

1б. Одређивање вриједности параметара антиоксидативног капацитета: редуковани глутатион (GSH), каталаза (CAT) и супероксид дисмутаза (SOD).

2. Испитати улогу UDCA у инфламаторном одговору кроз праћење параметара инфламације као што су: IL-6, TNF-α, hsCRP, хомоцистеин, фолна киселина, витамин Д.

3. Испитати улогу UDCA у ендотелној дисфункцији кроз праћење релевантних параметара као што су: Von Willebrand фактор (vWF), ICAM-1, VCAM-1, фибриноген, хемоглобин.

4. Испитати улогу UDCA у гликорегулацији и степену инсулинске резистенције кроз праћење параметара као што су: гликемија и инсулин наташте, ХБА1ц, хомеостатски модел инсулинске резистенције (НОМА-IR).

5. Испитати утицај UDCA на липидни статус (укупни холестерол, триглицериди, LDL, HDL), индекс тјелесне масе (ИТМ).

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

Примјена UDCA код пацијената са ДМТ2 у дози од 1,500 mg/dan током осам седмица значајно поправља параметре оксидативног стреса, инфламаторног одговора, ендотелне дисфункције, као и параметре гликорегулације и липидног статуса.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

#### IV.6 Очекивани резултати хипотезе

- Потенцијално повољан антиоксидативни, антиинфламаторни и антикоагулантни ефекат UDCA код пацијената са ДМТ2
- Побољшање квалитета гликорегулације и контроле других метаболичких параметара
- Лијечење и контрола ДМТ2 кроз спречавање и одгађање компликација – нови терапијски агенс

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ

#### IV.7 План рада и временска динамика

##### Фаза I - Формирање студијске групе (n=60) (2 мјесеца)

o Обавјештење испитаницима који испуњавају критеријуме о протоколу студије и циљевима студије

o Понуда испитаницима са потписом информисаног пристанка у штампаној верзији за добровољно учешће у истраживању

##### Фаза II - Рандомизација (1 мјесец)

Пацијенте ћемо помоћу рачунарског програма за рандомизацију подијелити у двије групе, усклађене по доби и полу: групу 1 и групу 2, при чему ни истраживач, а ни пацијенти неће знати да ли се налазе у интервентној или плацебо групи.

##### Фаза III - Интервентни период (3 мјесеца)

o Испуњавање упитника током првог контакта (Ф0) са испитаницима

o Извршити антропометријска и клиничка мјерења током првог контакта

o Узорковање крви током првог контакта у ЈЗУ ДЗ БЛ

o Дио серума ће се одмах користити за одређивање ККС, трансаминаза, GGT, AP, фибриногена, концентрације глукозе, инсулина, холестерола, триглицерида, те LDL холестерола, HDL холестерола и потребних параметара оксидативног стреса.

o Други дио серума, који ће се користити за одређивање концентрације серумског IL-6 и TNF alfa и hsCRP, те хомоцистеина, фолне киселине, витамина Д, vWF, ICAM-1 и VCAM-1 ће се замрзнути на -80°C у лабораторији Медицинског факултета у Бањалуци до коначне анализе и одређивања концентрације наведених параметара.

Прва група пацијената ће узимати свакодневно, током 8 седмица, три пута дневно пола сата прије јела, по двије таблете (1 таблета садржи 250 mg) UDCA. Друга група пацијената ће узимати, у истом периоду, три пута дневно пола сата прије јела, по двије таблете (1 таблета садржи 250 mg) плацеба. Након 28 дана (Ф1) у интервентном периоду, те након 56 дана (Ф2) по завршетку интервентног периода ће се поновити:

o Узорковање венске крви (која ће се обрадити исто као и у почетној тачки ове фазе)

o Антропометријска и клиничка мјерења (Ф2)

##### Фаза IV - Прикупљање и обрада података (4 мјесеца)

o Прикупљене податке унијети у програм за обраду података

o Статистичка обрада података

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

## IV.8 Метод и узорак истраживања

### Испитаници

Испитаници ће се регрутовати на нивоу примарне здравствене заштите (ПЗЗ) у амбулантама породичне медицине ЈЗУ ДЗ БЛ, а циљна популација су пацијенти са ДМТ2. Укупан узорак ће чинити 60 пацијената оба пола обољелих од ДМТ2, животне доби од 40 до 65 година, који имају трајање дијабетеса најмање годину дана са потврђеном дијагнозом на основу критеријума СЗО и Америчког удружења за дијабетес (American Diabetes Association; ADA) те Европске асоцијације за проучавање дијабетеса (European Association for the Study of Diabetes; EASD) који су на терапији метформином [2,4]. Према тренутно важећим смјерницама за лијечење ДМТ2 у Републици Српској из 2021. године (које укључују и горе поменуте смјернице у контексту КВ ризика), ови пацијенти, нису постигли индивидуалне циљне вриједности добре гликорегулације ( $HbA_{1c} < 7\%$ ). Стога, им се према степенастом моделу препоручује комбинована терапија и са другим лијековима у терапији ДМТ2 (неинсулински лијекови и инсулини). Међутим, данашњи лијекови имају доста нежељених ефеката, у првом реду због хипогликемије, или су скупи па их пацијенти неријетко одбијају. Прије преласка на наредни ниво у терапији ДМТ2, нашим испитаницима ће бити понуђен студијски лијек – UDCA у дози од 1500 mg (препоручена дневна доза, зависна од тјелесне тежине и трајање лијечења) који је у складу са упутством за UDCA  $14 \pm 2 \text{ mg/kg TT}$ , у прилогу 1), уз индекс тјелесне масе  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ . Методом рандомизације, у односу 1:1, испитаници студијске популације ће бити подијељени у двије сличне групе, усклађене по полној и добној структури и то:

- Интервентну групу ће чинити 30 испитаника који ће узимати перорално двије таблете са по 250 mg UDCA, три пута дневно, пола сата прије оброка, у трајању од осам седмица.
- Контролну/Плацебо групу ће чинити 30 испитаника који ће узимати перорално двије таблете са по 250 mg плацеба, три пута дневно у трајању од осам седмица.

Критеријуми за укључивање пацијената у студију су сљедећи:

- потписана информисана сагласност за пристанак у истраживању,
- животна доб од 40 до 65 година,
- дијагностикован ДМТ2, најмање годину дана од почетка периода интервенције,
- терапија оралним хипогликемијским метформином (максимална толерисана дневна доза), са  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ ,
- прекомерна тјелесна маса или гојазност (индекс тјелесне масе  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ).

Критеријуми за неукључивање пацијената у студију:

- терапија инсулином у последња три мјесеца прије почетка периода интервенције,
- употреба неинсулинске ињекцијске терапије у последња три мјесеца (GLP-1 аналози) прије почетка периода интервенције,
- употреба системских кортикостероида у последња три мјесеца прије почетка периода интервенције непрекидно дуже од 10 дана (нпр. у случају опоравка од инфекције COVID 19),
- употреба имunosупресива,
- инфаркт миокарда или мождани удар у посљедња 3 месеца од периода интервенције,
- малигне болести,
- акутна заразна болест
- труднице и дојиље.

Критеријуми за искључивање пацијената из студије:

- непоштовање протокола истраживања (пропуштено више од 10% дозе лијека),

- увођење нове терапије у лијечење ДМТ2 у периоду интервенције
- неадекватно узет и припремљен узорак за анализу,
- нежељене реакције/догађаји као што су декомпензација цирозе јетре, акутни холециститис, честе епизоде жучних колика, алергијска реакција, смањена бубрежна функција са брзином гломеруларне филтрације (JGF)  $<30\text{ml/min/1.73m}^2$ , лактацидоза, дуготрајна дијареја
- на лични захтјев.

#### Примјењени лијекови

1. таблете 250 mg урсодеоксихолне киселине, произвођач "Bosnalijek", фармацеутска и хемијска индустрија, акционарско друштво, Сарајево, Босна и Херцеговина. Шифра и назив производа: 1003510 Bilexin 250 mg film-coated tablets, Batch number:4291 (потврда о анализи у прилогу 2)

2. таблете од 250 mg плацеба произвођача фармацеутска и хемијска индустрија "Bosnalijek", акционарско друштво, Сарајево, Босна и Херцеговина. Product code and name: Placebo Bilexin 250 mg film-coated tablets, Batch number:0083 (потврда о анализи у прилогу 2).

\*Напомена: Bilexin (регистровани лијек на рецепт стављен у промет од 31.01.2020. са сљедећим терапијским индикацијама у БиХ: примарна билијарна цироза (ПБЦ), растварање холестерола у жучној кеси, лијечење жучног рефлукс гастритиса и у педијатријској популацији за лијечење хепатобилијарних поремећаја повезаних са цистичном фиброзом код дјецe узраста од 6 до 18 година ).

#### Метод рада

Подаци који ће се прикупљати од свих субјеката анамнестички и из медицинске документације су: година рођења, пол, образовање, занимање, трајање дијабетеса, придружене хроничне болести, употреба терапије, пушачки статус, алергије.

Узимање крви из вене (15 мл) ради одређивања неопходних параметара за анализу биће урађено на почетку студије (Ф0), а 28 дана (Ф1) и 56 дана након почетка студије (Ф2). Сви испитаници ће имати антропометријска и клиничка мјерења на почетку и на крају студије. На почетку периода интервенције, сваки субјект ће добити кутију UDCA/плацебо таблета у количини довољној за четири недеље. Након прве четири недеље (Ф1), пацијенти ће доћи на контролни преглед. Том приликом биће поново узети узорци крви, а биће им додјељена још једна кутија са терапијом у наредне четири недеље. Сви испитаници ће бити упућени да наставе са досадашњим начином живота, без промјене навика које су имали до краја интервенције. Сви испитаници ће водити дневник у који ће се редовно уписивати тачно вријеме узимања таблета, као и све тегобе које се могу јавити у периоду интервенције уз обавезно обавјештавање главног истраживача (прилог 3).

Током студија сви испитаници ће бити под надзором и, поред планираних истраживачких анализа, радиће се и додатне анализе крви за процјену личне безбједности. Уколико дође до било какве нежељене реакције/догађаја која омета нормалне свакодневне животне активности дуже од 2 дана (нпр. дијареја), субјект ће бити искључен из студије, према процјени главног истраживача.

Могућност трудноће се мора искључити пре почетка терапије и током студије (тест трудноће при првој и другој посјети и савет о контрацепцији током осам недеља), а ако до ње дође, престаје са примјеном испитиваног лијека .

Иначе, нема интеракција UDCA са метформином, који користе испитаници у студији. Такође, нема интеракција са антихипертензивима и статинима (осим благог повећања нивоа росувастатина у плазми након истовремене примјене урсодеоксихолне киселине (500 mg/dan) и росувастатина (20 mg/dan), али је клинички значај ове интеракције није



познат. Други лијекови које не треба узимати истовремено са UDCA су антациди који садрже алуминијум хидроксид, због смањене апсорпције и ефикасности UDCA. Такође, апсорпција ципрофлоксацина (уобичајени антибиотик данас) при истовременој употреби са UDCA може бити смањен.

Прекомјерна употреба алкохола повећава ризик од лактацидозе код пацијената на метформину, посебно код гладних или оштећене функције јетре. У сваком случају, испитаници ће бити упозорени да ништа не предузимају самоиницијативно, без претходне консултације са главним истраживачем.

#### Антропометријска мјерења

Висина, тежина и обим струка биће измјерени за сваког испитаника, а индекс тјелесне масе (ИТМ) ће бити израчунат на основу ових података.

Висина тијела ће се мјерити у стојећем положају са спојеним петама и раздвојеним прстима, опуштеним рукама уз тијело, без обуће, са вредностима израженим у центиметрима (cm). Мјерење се врши на најближих 0,1 cm. Тјелесна маса (ТМ) ће се мјерити тако да мјерена особа стоји на средњем делу ваге са спојеним петама и са скинутим „тежим“ делом одеће. Вриједности су изражене у килограмима (kg). Мјерење се врши на најближих 100 грама [65].

За мјерење ТВ и ТМ користиће се вага са покретном тежином „seca-GIMA“ М-3-385, заједно са висиномјером са покретном главом.

Обим струка (ОС) се мјери у хоризонталном положају, у фази издисаја, на средини између доње границе ребарног коша и гребена илијака помоћу траке која се не растеже. Мјерење се врши на најближих 0,1 cm [66].

ИТМ ће се израчунати из измјерених вриједности тјелесне масе (kg) и тјелесне висине (m) тако што се тјелесна маса подијели квадратом тјелесне висине и изражава се у  $kg/m^2$ . Добијене вриједности ће се тумачити према класификацији нутритивног статуса СЗО [67]. Сва антропометријска мјерења ће се вршити у двије мјерне тачке (Ф0 и Ф2).

#### Клиничка мјерења

Вриједности крвног притиска ће се мјерити живиним сфингоманометром компаније GIMA, CE 0476, Италија. Након 10-минутног одмора, артеријски крвни притисак ће се мјерити три пута у интервалу од 5 минута за сваког испитаника, а користиће се средња вриједност мјерења. Током мјерења испитаник је у сједећем положају, манжетна манометра је омотана око лијеве руке, а њена доња ивица се налази 2,5 cm изнад средине лакатне јаме. Добијене вредности су изражене у милиметрима живиног стуба (mmHg). Крвни притисак ће се мјерити током Ф0 и Ф2.

#### Лабораторијска испитивања крви

Сваком испитанику ће се узорковати венска крв (Ф0, Ф1, Ф2) након дванаесточасовног гладовања ујутру, од 07 до 09 часова, о чему ће пацијент бити унапред обавјештен ради припреме. Основне хематолошке и биохемијске анализе крви које се могу урадити у ЈЗУ ДЗ Бања Лука радиће се у централној лабораторији ДЗ, а све остале анализе у Центру за биомедицинска истраживања Медицинског факултета у Бањалуци. Узорци за потребне биохемијске анализе ће се центрифугирати и замрзнути на  $-80^{\circ}C$  у биохемијској лабораторији Медицинског факултета до коначне анализе.

#### Технике мјерења

1. Одређивање параметара оксидативног капацитета у плазми:

- Индекс липидне пероксидације - TBARS метод (*Thiobarbituric acid reactive species*), комерцијални кит
- Одређивање нитрита ( $(NO_2^-)$ )

- Одређивање водоник пероксида ( $H_2O_2$ )
- Одређивање супероксид анјонског радикала ( $O_2^-$ )
- 2. Одређивање антиоксидативног капацитета у лизату еритроцита комерцијалним китом:
  - глутатиона SH (GSH)
  - каталаза (CAT)
  - Супероксид дисмутазе (SOD)
- 3. Одређивање вриједности високо сензитивног С-реактивног протеина (hsCRP) у крвном серуму, комерцијалним китом
- 4. Одређивање вриједности медијатора запаљења у крвном серуму IL-6 и TNF-alfa ELISA (*Enzyme linked immunosorbent assay*) техником, комерцијални китовима
  - Хомоцистеина, фолне киселине и витамина Д, комерцијални китом
- 5. Одређивање вредности параметара ендотелне дисфункције: Von Willebrand faktor (vWF) у цитратној плазми реагенсом квантитативно имунотурбидиметријско одређивање антигена von Willebrand-ovog faktora (vWFAg), произвођача Siemens Healthcare Diagnostics, Немачка, на коагулационој анализи истог произвођача, те ICAM-1 i VCAM-1...комерцијалним китом
- 6. Вриједности KKS-hemoglobin, према DIN 58931 стандарду (Хематолошки анализатор XN 1000-Sysmex); те јетрене трансминазе, гама-глутамил трансфераза (GGT), алкална фосфатаза (AP), /додатне анализе за процјену личне безбједности/
- 7. Вриједности фибриногена кориштењем коагулометријске методе (Аутоматски коагулометар СА 600 – Sysmex),
- 8. Вриједности глукозе у серуму кориштењем ензимске методе са хексакиназа глукозо-6-фосфат дехидрогеназом (Биохемијски анализатор Architect с 8000- Abbott)
- 9. Вриједности инсулинемије кориштењем имуноензимске методе "сендвич" тест (имунохемијски анализатор Access2-Beckman Coulter)
- 10. Вриједности HbA1c (%) кориштењем ензимске методе (Биохемијски анализатор Architect с 8000- Abbott);
- 11. Одређивање вриједности параметара липидног статуса (Биохемијски анализатор Architect с 8000- Abbott)
  - укупни холестерол (ензимска метода фотометрије помоћу холестерол оксидазе -CHOD-PAP метода);
  - триглицериди (ензимска метода фотометрије ултравиолетним свјетлом и глицерол-фосфат оксидазом - GPO-PAP метода);
  - HDL-холестерол (директне HDL-холестерол методе)
  - LDL холестерол (Friedewald-ова формула:  $LDLh = \text{укупни холестерол} - HDLh - \text{trigliceridi}/2,2$ )

Код свих испитаника ће се за процјену инсулинске резистенције користити хомеостатски модел инсулинске резистенције НОМА-IR по формули:

Инсулин наташте mU/l x гликемија наташте mmol/l

22.5

Инсулинска резистенција је дефинисана као вриједност индекса инсулинске резистенције,  $НОМА-IR \geq 2,5$  [68].

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

- Централна лабораторија ЈЗУ ДЗ Бања Лука,
- Центар за биомедицинска истраживања Медицинског факултета у Бањој Луци

Услови за експериментални рад су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.10 Методе обраде података

Прикупљени подаци ће се статистички обрађивати у софтверском пакету IBM SPSS (верзија 22).

Сви резултати ће бити приказани кориштењем дескриптивне статистике са апсолутним и релативним бројевима, мјерама централне тенденције. За провјеру статистичке значајности, у зависности од расподеле резултата користиће се параметријски/непараметријски тестови: т-тест за поновљена мјерења, Студент –т тест, ANOVA, Mann-Whitney U тест.

За испитивање степена зависности између промијењивих користиће се регресиона анализа, док ће се јачине зависности утврђивати линеарном корелацијом. Ниво значајности мањи од 0,05 ( $p < 0,05$ ) ће се сматрати статистички значајним.

Предложене методе су одговарајући?

ДА

НЕ

## V ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	<u>ДА</u>	НЕ
Тема је подобна	<u>ДА</u>	НЕ
<i>Образложење (до 500 карактера):</i>		
<p>На основу анализе пријаве теме докторске дисертације, биографије и библиографије, кандидата Биљане Лакић, доктора медицине, закључујемо да кандидат испуњава све прописане услове неопходне за пријаву и израду теме докторске дисертације, у складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Бањој Луци.</p> <p>Предложена тема“ Утицај урсодеооксихолне киселине на параметре оксидативног стреса, инфламације и ендотелне дисфункције код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2“ која до сада није обрађивана на нашим просторима је занимљива, како са научног, тако и са стручног аспекта. Хипотеза је заснована на научним доказима, јасно дефинисана. Предмет и циљеви истраживања су добро структурисани и усаглашени са предложеним насловом. Избор научних метода и литературе је добар. Резултати истраживања ће дати конкретан научни и практични допринос.</p> <p>Комисија оцјењује да предложени ментор проф. др Момир Миков, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, испуњава услове за менторство.</p> <p>Комисија такође оцјењује да предложени коментор, проф. др Ранко Шкрбић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, испуњава услове за менторство/коменторство.</p> <p>Чланови Комисије упућују позитивну оцјену Научно-наставном вијећу Медицинског факултета и Сенату Универзитета у Бањој Луци са приједлогом да се тема прихвати и одобри даља израда докторске дисертације.</p>		

Датум: 31.10.2022. године

*Н. Пилиповић-Броћета*

**Доц. др Наташа Пилиповић-Броћета**

доцент, Медицински факултет Универзитета у  
Бањој Луци, ужа научна област Породична  
медицина, предсједник комисије

*Александар Рашковић*

**Проф. др Александар Рашковић**

редовни професор, Медицински факултет  
Универзитета у Новом Саду, ужа научна област  
Фармакологија, токсикологија и клиничка  
фармакологија, члан комисије

*Свјетлана Стоисављевић-Шатара*

**Проф. др Свјетлана Стоисављевић-Шатара**

редовни професор, Медицински факултет  
Универзитета у Бањој Луци, ужа научна област  
Фармакологија, токсикологија и клиничка  
фармакологија, члан комисије