

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća od 13.6.2011. godine imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije kandidata mr. med sci Maje Ješić, specijaliste pedijatrije, pod nazivom **"POVEZANOST METABOLIČKIH I HORMONSKIH PARAMETARA I STADIJUMA POLNOG RAZVOJA S PREVALENCIJOM MIKROALBUMINURIJE KOD ADOLESCENATA S TIPOM 1 DIJABETESA MELITUSA"**. Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Silvija Sajić, vanredni profesor na katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Za članove komisije su imenovani:

1. Prof. dr Dragan Micić, akademik i redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Amira Peco-Antić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Svetislav Necić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

Članovi komisije su detaljno proučili priloženu doktorsku disertaciju i podnose Naučno-nastavnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći izveštaj.

IZVEŠTAJ

A) PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija dr Maje Ješić, „POVEZANOST METABOLIČKIH I HORMONSKIH PARAMETARA I STADIJUMA POLNOG RAZVOJA S PREVALENCIJOM MIKROALBUMINURIJE KOD ADOLESCENATA S TIPOM 1 DIJABETESA MELITUSA”, napisana je na 88 strana i sadrži 36 tabela i 38 grafikona. Doktorska disertacija je podeljena na sledeća poglavlja: uvod, radna hipoteza, cilj istraživanja, metodologija, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. Na početku rada se nalazi sažetak na srpskom jeziku, sažetak na engleskom jeziku i sadržaj, a na kraju rada dat je spisak skraćenica korišćenih u radu.

U **uvodnom delu** (22 stranice) se opisuje evolucija i patofiziologija (rane i kasne funkcionalne promene) dijabetesne nefropatije. Zatim se iznosi prevalencija, definicija, način dijagnostikovanja i značaj mikroalbuminurije. Sveobuhvatno je izneta uloga puberteta u razvoju mikroalbuminurije. Posebna pažnja je posvećena faktorima rizika (metabolički, hormonski i genetski) za razvoj mikroalbuminurije i njenu progresiju u klinički manifestnu dijabetesnu nefropatiju. Uvod se završava navođenjem mera prevencije i lečenja mikroalbuminurije.

U **„Radnoj hipotezi”** (1 stranica) je istaknuto da je glavni akcenat istraživanja uticaj hormonskih parametara u pubertetu na razvoj mikroalbuminurije, obzirom da je uticaj metaboličkih parametara velikim delom istražen.

U poglavlju **„Cilj istraživanja”** (1 stranica), precizno su navedena dva cilja:

1. Da se utvrdi učestalost mikroalbuminurije kod adolescenata uzrasta preko 11 godina sa dijabetesom melitusom tip 1 (DM1) i trajanjem bolesti duže od dve godine.
2. Da se utvrdi povezanost mikroalbuminurije sa promenama antropometrijskih, meta-

boličkih i hormonskih parametara tokom puberteta kod adolescenata oba pola sa DM1.

Poglavlje „**Metodologija**” (4 stranice) odnosi se na definisanje kriterijuma za uključivanje ispitanika u istraživanje, detaljan opis metoda istraživanja i statističke analize.

Na osnovu jasno definisanih kriterijuma u studiju preseka je uključeno 100 adolescenata (starijih od 11 godina) oba pola sa trajanjem DM1 duže od dve godine i očuvanom globalnom bubrežnom funkcijom (ni jedan ispitanik se nije nalazio na renoprotektivnoj terapiji). Svi adolescenti se leče u Univerzitetskoj dečijoj klinici u Beogradu. Studija je dobila saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Pismenu saglasnost za učešće u studiji dali su svi ispitanici. Ispitanici su u odnosu na mikroalbuminuriju podeljeni u dve grupe: ispitanici sa normalnom ekskrecijom albumina urinom (normoalbuminuričari) i ispitanici sa povećanom ekskrecijom albumina urinom (mikroalbuminuričari). Od ukupnog broja ispitanika, 16 je imalo povećanu ekskreciju albumina urinom, a 84 su normoalbuminuričari. Kod svakog ispitanika, u toku prvog pregleda u studiji preseka su registrovani osnovni podaci: pol, uzrast, uzrast kada je postavljena dijagnoza dijabetesa, trajanje dijabetesa, stadijum puberteta prema Tanneru, indeks telesne mase. Registrovan je broj dnevnih injekcija i doza insulina ispitanika i određena je srednja godišnja vrednost HbA1c. Svim ispitanicima je određivan mikroalbuminurija/kreatinin u urinu u dva od tri uzorka prvog jutarnjeg urina sakupljenim u periodu koji nije bio duži od 6 meseci. Od ostalih metaboličkih parametara određena je vrednost holesterola i triglicerida, a od hormonskih parametara vrednost insulina sličan faktor rasta – 1 (IGF – 1), testosteron, dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), sex hormon vezujući globulin (SHBG). Krvni pritisak je meren aparatom za 24h automatsko kontinuirano merenje krvnog pritiska nakon uzimanja drugog ili trećeg uzorka prvog jutarnjeg urina na mikroalbuminuriju.

Na kraju poglavlja opisane su metode statističke obrade rezultata.

Poglavlje „**Rezultati**” (40 stranica) prikazani su pomoću 36 tabela i 38 grafikona, uz odgovarajuće objašnjenje u tekstu. Rezultati su prikazani u dva dela. Prvi deo čine rezultati istraživanja antropometrijskih, metaboličkih i hormonskih parametara kod svih ispitanika. U drugom delu rezultata prikazana je distribucija ispitanika prema nalazu mikroalbuminurije. Između dve grupe ispitanika (normoalbuminuričari i mikroalbuminuričari) analizirane su osnovne karakteristike, a zatim testirana međuzavisnost metaboličkih i hormonskih parametara za nastanak mikroalbuminurije.

U poglavlju „**Diskusija**” (10 stranica) detaljno su analizirani dobijeni rezultati istraživanja redosledom kojim su izloženi u prethodnom poglavlju. Razmatrano je ispoljavanje mikroalbuminurije i opsežno su analizirani faktori rizika za njenu pojavu kod ispitivane grupe adolescenata sa DM1 uz poređenje sa raspoloživim podacima iz literature i uz tumačenje sličnosti i razlika sa navodima iz literature.

Poglavlje „**Zaključak**” (2 stranice) je u formi jasno definisanih konstatacija, redosledom koji odgovara postavljenim ciljevima.

Poglavlje „**Literatura**” (9 stranica) sadrži 108 bibliografskih jedinica iz referentnih međunarodnih i domaćih časopisa pretežno novijeg datuma.

B) OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

U našoj studiji preseka koja je obuhvatila 100 adolescenata prosečnog uzrasta 14,9 godina sa DM1 prosečnog trajanja 5,9 godina, prevalencija mikroalbuminurije je bila sledeća: normoalbuminuričnih ispitanika je bilo 84%, a mikroalbuminuričnih ispitanika 16%. Grupu sa mikroalbuminurijom činilo je više adolescenata (19,6%) nego adolescentkinja (12,2%), i svi su bili ili u pubertet-skim stadijumima II-IV (25%) ili sa završenim pubertetom (75%).

Normoalbuminurični ispitanici su bili sličnog prosečnog uzrasta sa mikroalbuminuričnim ispitanicima. Trajanje dijabetesa je bilo statistički značajno duže kod mikroalbuminuričnih ispitanika u odnosu na normoalbuminurične ispitanike, a dobijena je i visoko statistički značajna povezanost

trajanja dijabetesa sa mikroalbuminurijom, što nam govori da sa dužim trajanjem dijabetesa dolazi do porasta ekskrecije albumina urinom, odnosno do pogoršanja.

Ispitanici sa mikroalbuminurijom su primali veću dnevnu dozu insulina u odnosu na normoalbuminurične ispitanike i dobijena je visoko statistički značajna razlika između ove dve grupe ispitanika kao i visoko statistički značajna korelacija, što znači da sa povećanjem doze insulina dolazi do porasta mikroalbuminurije. Insulinski režim, broj dnevnih injekcija insulina je bio sličan između navedene dve grupe ispitanika.

Prosečna vrednost indeksa telesne mase (ITM) između mikroalbuminuričnih i normoalbuminuričnih ispitanika se nije statistički značajno razlikovala, ali smo dobili statistički značajnu korelaciju ITM sa mikroalbuminurijom.

Automatskim kontinuiranim merenjem 24h krvnog pritiska dobijene su statistički značajno veće prosečne vrednosti sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog krvnog pritiska tokom spavanja kod mikroalbuminuričnih ispitanika u odnosu na normoalbuminurične ispitanike, dok za ostale prosečne vrednosti krvnog pritiska nije dobijena statistički značajna razlika. Izostanak noćnog pada krvnog pritiska, znak prvih uočljivih poremećaja u kardiovaskularnoj funkciji, je bio prisutan u čak 45% svih naših ispitanika, dok je kod ispitanika sa mikroalbuminurijom problem još naglašeniji i iznosi 87,5%.

Kao parametar metaboličke kontrole bolesti naših ispitanika uzeta je srednja godišnja vrednost HbA1c koja je bila visoko statistički značajno veća kod mikroalbuminuričnih ispitanika u odnosu na ispitanike sa normoalbuminurijom. Takođe, prosečne vrednosti holesterola i triglicerida su bile veće kod ispitanika sa mikroalbuminurijom na nivou visoko statističke značajnosti.

Insulinska rezistencija (niže vrednosti IGF-1 i povišene vrednosti polnih steroida) kod adolescenata sa tipom 1 dijabetesa i perzistentnom mikroalbuminurijom je veća nego kod normoalbuminuričnih adolescenata sa dijabetesom. Prosečne vrednosti IGF-1 su bile niže kod ispitanika muškog i ženskog pola sa mikroalbuminurijom u odnosu na normoalbuminurične ispitanike muškog i ženskog pola, ali bez statistički značajne razlike. Povećana sekrecija polnih steroida (testosteron, SHBG, DHEAS) je takođe bila veća kod mikroalbuminuričnih adolescenata i adolescentkinja, ali statistički značajnu razliku smo dobili samo za prosečnu vrednost DHEAS između ispitanika muškog pola sa i bez mikroalbuminurije.

C) UPOREDNA ANALIZA SA REZULTATIMA IZ LITERATURE

Rezultati istraživanja su sistematično, redosledom kojim su prikazani, upoređeni sa rezultatima drugih autora.

Poslednji veliki radovi pokazuju da tokom dvadeset i više godina i pored poboljšanja metaboličke kontrole nema značajnijeg pomaka u smanjenju prevalencije mikroalbuminurije: 2-20% prvih 10 godina trajanja dijabetesa, a oko 30% na kraju druge dekade trajanja bolesti. U našoj studiji prevalencija iznosi 16% sa prosečnim trajanjem bolesti 5,9 godina i rezultati našeg istraživanja su pokazali da mikroalbuminurija progredira sa trajanjem dijabetesa što pronalazi potvrdu u velikom broju radova.

Adolescenti koji primaju veću dozu insulina (u našem radu mikroalbuminurični ispitanici primaju veću dozu insulina u odnosu na normoalbuminurične ispitanike) imaju veću serumsku insulinemiju koja indukuje povećano stvaranje IGF-1, ali ne u jetri, već u perifernim tkivima. Hiperprodukcija IGF-1 lokalno u bubregu može autokrinim ili parakrinim delovanjem, usloviti nastanak mikroalbuminurije (Gale EA., 2005).

Prevenција nastanka mikrovaskularnih komplikacija nije samo pitanje broja dnevnih insulinskih injekcija (s obzirom da se u našoj studiji veliki procenat mikroalbuminuričnih ispitanika nalazi na intenziviranom insulinskom režimu 93,8%), ali uz druge parametre doprinosi poboljšanju vođenja dijabetesa. Analiza podgrupe adolescenata (uzrasta 13-17 godina pri uključenju u studiju) u okviru kohorte DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) pokazala je sniženje rizika za nastanak

mikroalbuminurije za 10% uz intenzivniji insulinskim režim.

Gojazna deca u principu u zavisnosti od povećanja ITM imaju višestruko povećan rizik za nastanak hiperlipidemije, hipertenzije i mikroalbuminurije. U našoj studiji je dobijena visoko statistički značajna korelacija ITM sa mikroalbuminurijom, što potvrđuju i druge studije, kao što je zapadno Australijska studija dece i adolescenata sa tipom 1 dijabetesa (Gallego PH et al., 2006).

Kod naših ispitanika prosečne vrednosti sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska tokom spavanja su bile statistički značajno veće kod mikroalbuminuričnih ispitanika u odnosu na normoalbuminurične ispitanike. Dobili smo slične rezultate kao autori iz Španije (Lurbe E et al., 2002) koji su pratili krvni pritisak metodom 24h automatskog kontinuiranog merenja (na početku studije i nakon dve godine) kod 75 inicijalno normoalbuminuričnih adolescenata sa tipom 1 dijabetesa. Mikroalbuminuriju je tokom petogodišnjeg perioda razvilo 14 ispitanika čiji se noćni sistolni krvni pritisak statistički značajno povećao od inicijalne vrednosti nakon dve godine, dok se dijastolni krvni pritisak tokom spavanja takođe povećao, ali ne na nivou statističke značajnosti.

Rezultati ovog rada su pokazali da ispitanici sa mikroalbuminurijom imaju lošiju metaboličku kontrolu (HbA1c 11,0%) u odnosu na ispitanike sa normoalbuminurijom (HbA1c 8,24%). Oksfordska Regionalna Prospektivna Studija (ORPS) potvrđuje da je loša metabolička kontrola faktor rizika za razvoj mikroalbuminurije i da je direktno povezana sa hiperfiltracijom i renalnom hiperperfuzijom u ranom stadijumu dijabetesa tip 1 (Amin R et al., 2003).

U ovom istraživanju, statistički značajno povišene prosečne vrednosti holesterola i triglicerida su dobijene kod mikroalbuminuričnih ispitanika u odnosu na normoalbuminurične ispitanike. Dislipidemija je jedan od parametara koji svakako doprinosi razvoju perzistentne mikroalbuminurije, najčešće kod adolescenata sa tipom 1 dijabetesa, što treba da pokaže nekoliko longitudinalnih studija koje su u toku (Marcovecchio ML et al., 2009).

U ORPS studiji preseka, koja je analizirala normoalbuminurične i mikroalbuminurične adolescente sa dijabetesom, mikroalbuminurični ispitanici su imali statistički značajno manji IGF-1 u odnosu na normoalbuminurične ispitanike, a problem je još naglašeniji kod devojčica u odnosu na dečake (Donaghue C et al., 2007). Kod naših ispitanika muškog i ženskog pola sa mikroalbuminurijom prosečna vrednost IGF-1 je bila manja nego kod normoalbuminuričnih ispitanika, ali ne na nivou statističke značajnosti.

Povećana sekrecija polnih steroida doprinosi pojačanju insulinske rezistencije. Slične rezultate našem istraživanju u smislu povećane prosečne vrednosti DHEAS kod ispitanika sa mikroalbuminurijom na nivou statističke značajnosti dobili su Stone i sar. (2006) u svojoj longitudinalnoj studiji koja je tokom petogodišnjeg perioda pratila faktore rizika za nastanak mikroalbuminurije kod 972 ispitanika prosečnog uzrasta 12,7 godina sa prosečnim trajanjem dijabetesa 6,5 godina.

D) OBJAVLJENI ILI SAOPŠTENI REZULTATI KOJI ČINE DEO TEZE

Rad u časopisu koji je indeksiran u Science Citation Index–u (SCI) Expanded

1. **Ješić M**, Sajić S, Ješić M, Kostić M, Peco-Antić A, Vujnović Z, Necić S (2010). Microalbuminuria in Relation to Metabolic Control and Blood Pressure in Adolescents with Type 1 Diabetes. Archives of Medical Science. In print

E) ZAKLJUČAK

Doktorska disertacija dr Maje Ješić predstavlja sveobuhvatno istraživanje u oblasti dijabetesne nefropatije u periodu adolescencije. U domaćoj literaturi ima malo radova koji se odnose na ispoljavanje mikroalbuminurije kod adolescenata sa tipom 1 dijabetesa melitusa. Na osnovu jasno izložene hipoteze, definisanih ciljeva ispitivanja i planirane metodologije u okviru studije preseka, moguće je očekivati značajne naučne i stručne rezultate koji će doprineti da se primenom u praksi smanji prevalencija i/ili uspori evolucija dijabetesne nefropatije kod adolescenata.

Na osnovu navedenog, Komisija smatra da doktorska disertacija predstavlja originalni naučni doprinos i predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati predloženu disertaciju dr Maje Ješić pod naslovom:

„POVEZANOST METABOLIČKIH I HORMONSKIH PARAMETARA I STADIJUMA POLNOG RAZVOJA S PREVALENCIJOM MIKROALBUMINURIJE KOD ADOLESCENATA S TIPOM 1 DIJABETESA MELITUSA” i odobri njenu javnu odbranu.

U Beogradu, 19.9.2011. godine

Mentor:

Članovi komisije:

Prof. dr Silvija Sajić

Prof. dr Dragan Micić

Prof. dr Amira Peco-Antić

Prof. dr Svetislav Necić