

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ: МЕДИЦИНСКИ



ИЗВЈЕШТАЈ
о оцјени урађене докторске тезе

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 149. Закона о високом образовању („Службени гласник Републике Српске“, број: 73/10, 104/11 и 84/12), и члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци, Наставно - научно вијеће Медицинског факултета на сједници одржаној 10.7.2013. године, донијело је одлуку о именовању Комисије за оцјену и одбрану урађене докторске тезе мр Александре Грбић, под називом „Утицај краткотрајне моноинсулинске и комбиноване терапије на инсулиносекреторну функцију у болесника са типом 2 diabetes mellitusa и секундарним неуспјехом оралне терапије „ и то у саставу:

1. Др Љиљана Лакић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци – Предсједник Комисије
2. Др Божо Трбојевић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду – члан
3. Др Александар Лазаревић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет у Бањој Луци – члан.

Након детаљног прегледа урађене докторске дисертације кандидата мр сц. мед. Александре Грбић, Комисија Наставно – научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци подноси сљедећи Извјештај:

1. УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСKE ТЕЗЕ

Докторска теза кандидата мр сц. мед. Александре Грбић написана је латиничним писмом (Front Times New Roman, величина 12, проред 1,5) и штампана на А4 формату.

Теза је написана на 162 странице, прегледно, јасно и језички коректно, уз цитирање 305 научних референци. Садржи 34 табеле, 16 графикона и 6 шематских приказа које прате текст. Докторска теза садржи 10 поглавља: 1. Увод; 2. Научна хипотеза и циљ истраживања; 3. Методологија; 4. Резултати истраживања; 5. Дискусија; 6. Закључци; 7. Скраћенице; 8. Литература; 9. Прилог; 10. Биографија.

2. УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Уводни дио са прегледом литературе на 50 страна јасно даје преглед стања у науци и пракси у вези са секундарним неуспјехом (СН) оралне терапије који је чест клинички феномен у пацијената обољелих од типа 2 дијабетеса. Скоро свака реченица или пасус су праћени одговарајућом референцом из рецентне литературе или актуелним извором података.

У уводном дијелу кандидат даје дефиницију дијабетеса, као једном од највећих јавно-здравствених изазова XXI вијека, који је у алармантом порасту не само код одраслих, већ и код дјецe и адолесцената. Посебан акценат је стављен на тип 2 дијабетес, односно на секундарни неуспјех оралне терапије који се дефинише као изостанак повољног дејства пероралног средства/средстава, који је у претходном периоду болести од бар двије године, био ефикасан. Наглашено је да ови пацијенти представљају значајан проблем у пракси, јер се врло често љекар налази у дилеми који је терапијски режим најадекватнији када се дијагностикује секундарни терапијски неуспјех оралне терапије.

Кандидат наглашава да када се код обољелих од типа 2 дијагностикује СН оралне терапије на располагању нам стоји неколико терапијских могућности. Увођење инсулина по режиму комбиноване или моноинсулинске терапије је углавном најчешће примјењиван терапијски поступак. Међутим, и у овом случају постоје извјесне дилеме јер је увођење инсулина у терапију ових пацијената везано за извјесне проблеме од којих су најзначајнији неуспјех инсулинског третмана и проблем увођења и примјене инсулина у гојазних пацијената. Наглашено је да упарво гојазни пацијенти и представљају највећи проблем и понекада за њих једноставно нема задовољавајуће терапијске комбинације.

Други значајан моменат који љекара доводи у дилему када је у питању примјена трајне инсулинске терапије јесте његово атерогено дјеловање. Кроз рад је наглашено да ова чињеница свакако указује на ризик од убрзане атерогенезе у инсулин резистентних пацијената обољелих од типа 2 дијабетеса који се налазе на трајној инсулинској терапији.

Идеја за ово истраживање проистекла је из праксе, управо због бројних дилема пред којима се налази клиничар када пред собом има пацијента са секундарним неуспјехом оралне терапије. Дилема се првенствено односи на пацијенте са типом 2 дијабетеса и СН оралне терапије код којих не постоје јасни клинички и биохемијски докази о значајном инсулинском дефициту. Кандидат указује на значај процјене инсулиносекреторне функције у одређивању даљег модалитета лијечења. Посебно указује на корисне ефекте краткотрајне инсулинске терапије у циљу превазилажења СН оралне терапије.

На темељу свега напријед изнесеног појавио се повећан интерес за примјену краткотрајне инсулинске терапије са основним циљем уклањања глукозне токсичности код ових пацијената. Наиме, примјена краткотрајног режима инсулинске терапије не може у значајној мјери узроковати појаву нежељених ефеката примјене инсулина а може побољшати инсулиносекреторну функцију и умањити инсулинску резистенцију уклањањем глукозне токсичности.

Посебно је наглашено да дјелимична реверзибилност основних дефеката у лучењу и дјеловању инсулина у условима кориговане гликемије, представља патофизиолошку основу примјене краткотрајне инсулинске терапије у пацијената са типом 2 дијабетеса и испољеним секундарним неуспјехом оралне терапије.

Дакле, у истраживању је указно на терапијски проблем који лежи и чињеници да велики број пацијената са типом 2 дијабетеса и испољеним СН оралне терапије не припада групи пацијената који неизоставно захтјевају инсулинску надокнаду а са друге стране не могу регулисати гликемију расположивим антихипергликемцима.

Значај студије се огледа у чињеници да подаци из стране литературе о примјени краткотрајне инсулинске терапије у лијечењу ових пацијената нису посебно бројни. Такође је евидентно да студије које су се бавиле овом проблематиком нису обрађивале велики број пацијената док у домаћој литератури постоје само спорадични подаци о примјени краткотрајне интермитентне инсулинске терапије. Самим тим ова теза има додатну вриједност.

Кроз преглед литературе се наглашава значај примјене комбиноване терапије (инсулин + метформин и/или сулфонилуреја). Наиме, примјена комбиноване терапије може значајно да поправи гликорегулацију и липидни статус уз примјену знатно мање дозе инсулина у односу на моноинсулинску терапију, чиме би се умањила нежељена дејсва примјене егзогеног инсулина.

Кандидата даје јасан преглед литературе у којој се истиче чињеница да су алтерације у инсулинској секрецији и инсулинском дјеловању у извјесном степену реверзибилне у условима кориговане хипергликемије, односно у условима уклоњеног дјеловања глукозне токсичности.

Циљ истраживања је усмјерен на испитивање ефеката краткотрајне инсулинске терапије, моноинсулинске и комбиноване, на секреторну способност бета-ћелија ендокриног панкреаса, инсулинску сензитивност и гликорегулацију.

Такође су компарирани ефекти интензивне инсулинске монотерапије и комбиноване терапије у односу на ове параметре с циљем да се детерминише режим са евентуално већом ефикасношћу. Крајњи циљ ове студије је био да се процијени могућност постизања поновне сензитивности на оралну терапију, однос процијени могућност превазилажења СН оралне терапије.

Кандидат у истраживању полази од генералне хипотезе да примјена краткотрајне инсулинске терапије, као монотерапије или у комбинацији са оралним антидијабетиком доводи до поправљања гликорегулације и до дјелимичног опоравка инсулинсекреторне функције и умањења инсулинске резистенције. При томе да различити режими моноинсулинске и комбиноване терапије показују различиту ефективност у том смислу док примјена малих доза краткодјелујућег инсулина прије главних оброка има максималну ефективност.

На основу свега изнесеног се може рећи да теза значајно доприноси рјешавању изучаване проблематике. Практичар јасно може да сагледа предности краткотрајне интермитентне инсулинске терапије, било као монотерапије или комбиноване инсулинске терапије на опоравак инсулинсекреторне функције, инсулинску сензитивност и гликорегулацију. Управо ове чињенице могу помоћи при одлучивању у вези са лијечењем обољелих од типа 2 дијабетеса и испољеним СН оралне терапије код којих нису испољени јасни клинички и биохемијски докази о значајном инсулинском дефициту. Постаје јасно да инсулин једном у животу не значи инсулин увијек у животу.

Литература је рецентна и адекватна. Наведено је 305 референци, од тога је највећи проценат референци из периода 2007. до 2012. године док је мањи број референци прије 2003. године а ради се прије свега о историјском контексту теме.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Изабрана методологија је у складу са циљем истраживања. Дизајн истраживања, фазе истраживања, прегледи, неопходне анализе и методологија рада су јасно описани и одабрани у складу са важећим стандардима и нормама. Испитивање је обављено у Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма и Ендокринолошкој амбуланти Клиничког центра у Бања Луци.

Испитивањем је било обухваћено 98 пацијената обољелих од типа 2 шећерне болести и испољеним СН оралне терапије, који су подијељени у двије групе и третирани различитим терапијским режимом у зависности од степена ухрањености. Тако су пацијенти са нормалном тјелесном масом били подвргнути режиму моноинсулинске терапије, док су пацијенти са повећаном тјелесном масом третирани комбинованом терапијом (инсулин плус метформин). Студија је проспективног карактера и трајала је шест мјесеци, обухватила је пацијенте са типом 2 дијабетеса и нерегулисаним гликемијом, према препорукама Националног водича, а који су у претходном периоду од најмање двије године имали добру гликорегулацију на оралним антидијабетикима.

Истраживање се одвијало у двије фазе. Прва фаза, која је трајала три мјесеца, представља увођење инсулинске терапије, било моноинске или комбиноване, у зависности од ухрањености пацијената. Након три мјесеца кориштења терапије процијењивани су акутни ефекти ових терапијских модалитета. Друга фаза, такође у трајању од три мјесеца, представља процјену резидуалних ефеката моноинсулинске, односно комбиноване инсулинске терапије на гликорегулацију и инсулиносекреторну функцију бета ћелија ендокриног панкреаса. Током трајања ове фазе пацијенти су поново користили оралну терапију коју су користили и у моменту дијагнозе СН оралне терапије. Након завршетка ове фазе, такође је процијењен степен постизања поновне сензитивности на оралну терапију, односно превазилажење СН оралне терапије.

Након увида у добијене резултате практичар јасно може да донесе закључке који ће му знатно помоћи у одлуци о даљем терапијском модалитету, када пред собом има пацијента обољелог од типа 2 дијабетеса и испољеним СН оралне терапије.

Примјењене методе су јасне и савремене. Није било промјене плана истраживања а испитивани параметри дају довољно елемената за закључивање.

Добијени резултати су јасно приказани.

У веома детаљној дискусији, кандидата показује способност да синтетизује податке, разматра резултете, доводи их у међусобну везу и упоређује са доступним подацима из литературе.

Закључци су јасни и концизни, простеки из јасно приказаних резултата и дискусије, те дају значајан допринос у раду љекара практичара.

Одабране статистичке методе за анализу добијених резултата су адекватне. Прављење базе података и њихова обрада су рађени у SPSS програму, верзија 17,0. Статистичка евалуација је урађена путем аналитичких метода Хи-квадрат теста и т-теста за независне узроке. Од дескриптивних статистичких метода кориштени су груписање, графичко приказивање, израчунавање мјера централне тенденције, мјере варијабилитета као и релативних бројева.

4. РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Имајући у виду потребу проналажења нових приступа у третирању пацијената обољелих од типа 2 дијабетеса са незадовољавајућом гликорегулацијом с једне стране, и недостатка дефинитивног закључка о ефектима краткотрајне инсулинске терапије на опоравак секреторне способности бета ћелија с друге стране, ова студија даје значајан допринос приликом одлуке о даљем третману ових пацијената.

Значаја студије се огледа и у чињеници да на нашим просторима нису рађене сличне студије. Такође је евидентно да студије у свијету, које су се бавиле сличном проблематиком нису обрађивале већи број пацијената, што је био случај у овом истраживању. Самим тим и добијени резултати имају већу вриједност.

Добијени резултати су правилно, логично и јасно тумачени а кандидат је испољио довољно критичности у томе. Кандидат долази ди неких сазнања која су слична онима у свјетској литератури али и до својих властитих.

Тако на примјер, увидом у истраживања рађена у свијету на мањем узорку, јасно се може закључити да примјена краткотрајне инсулинске терапије доводи до побољшања инсулинске секреције и инсулинског дјеловања, што је и кандидат показао у својој студији.

Међутим, већина података из литературе даје предност примјени малих доза краткодјелујућег инсулина прије главних оброка у остваривању ових циљева, што је оповргнуто у овом истраживању. Наиме, кандидат износи резултате који показују да овај вид терапије нема предности у односу на комбиновану инсулинску терапију. При томе наглашава да је правилан избор пацијената за поједни режим значајнији од самог терапијског режима.

Теоријски допринос овог рада је између осталог у нагласку да поступци и лијечење обољелих од типа 2 дијабетеса треба да буду индивидуализовани. Односно, наглашена је чињеница да пацијенти обољели од типа 2 дијабетеса, за разлику од обољелих од типа 1 дијабетеса, могу показивати фазе егзацербације и ремисије болести.

Наиме, тип 2 дијабетеса је превасходно болест која се базира на функционалним, а знатно мање на структурним поремећајима. У том смислу постоји могућност реверзије (у извјесном степену, наравно), патофизиолошких путева, што се у пракси мора увијек имати на уму.

Практичан допринос рада је јасан - клиничару који се свакодневно бави радом са пацијентима обољелим од типа 2 дијабетеса а који имају након дужег трајања болести незадовољавајућу гликорегулацију уз кориштење оралних антидијабетика.

Наиме, рад показује да примјена интермитентне краткотрајне инсулинске терапије, било као монотерапија или комбинована, представља рационалну алтернативу трајној инсулинској терапији у тип 2 дијабетесних пацијената са СН оралне терапије. Такође је од значаја и то што је показано да је овим терапијским режимима могуће условити стање поновне сензитивности на оралну терапију и одложити трајни инсулински третман, као посљедњу терапијску могућност у лијечењу тип 2 дијабетесних болесника.

И на крају, значај овог рада је и у чињеници да СН оралне терапије у пацијената обољелих од дијабетеса тип 2, представља у пракси веома чест проблем, а љекара-практичара доводи у дилему који даљи терапијски режим примјенити.

5. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска теза „Утицај краткотрајне моноинсулинске и комбиноване терапије на инсулиносекреторну функцију у болесника са типом 2 diabetes mellitusa и секундарним неуспјехом оралне терапије“ израђена је у складу са образложењем које је кандидат приложио приликом пријаве тезе.

Теза је урађена по правилима и принципима израде научно-истраживачког рада.

Резултат је оригиналног стручног и научног рада кандидата, а вриједност јој даје практична примјењивост добијених резултата.

Теза је методолошки добро постављена а материјал је статистички адекватно обрађен. Закључци су засновани на релевантним чињеницама.

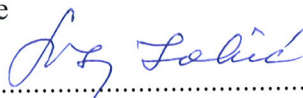
Резултати и закључци су практично примјењиви и мислимо да представљају оригиналан допринос струци и науци.

Теза је оригинална и сличних није било у нашој средини.

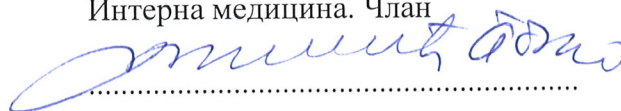
Комисија за оцјену урађене докторске тезе једногласно даје позитивну оцјену докторске тезе под називом „Утицај краткотрајне моноинсулинске и комбиноване терапије на инсулиносекреторну функцију у болесника са типом 2 diabetes mellitusa и секундарним неуспјехом оралне терапије“ кандидата мр сц. мед. Александре Грбић и предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета и Сенату у Бањој Луци да прихвати овај Извјештај и омогући кандидату да своју тези јавно брани.

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Љиљана Лакић, редовни професор Медицинског факултета у Бања Луци, ужа научна област Интерна медицина. Предсједник Комисије

.....


2. Проф. др Божо Трбојевић, редовни професор Медицинског факултета у Београду, ужа научна област Интерна медицина. Члан

.....


3. Проф. др Александар Лазаревић, ванредни професор Медицинског факултета у Бања Луци, ужа научна област Интерна медицина. Члан

.....
