

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМУЉЕНО	15.03.18
ОБЛОЖЕНО	
05	2896/3-3

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-97/33 од 07.02.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Јелене Стевановић** под називом:

**“Утицај квалитета метаболичке контроле на исход лечења физикалним процедурама болесника са гонартрозом и дијабетес мелитусом тип 2“**

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. **Проф. др Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
3. **Доц. др Тања Зечевић-Луковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физикална медицина и рехабилитација*, члан;

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

Кандидат **Јелена Стевановић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

## 2.1. Кратка биографија кандидата

Јелена Стевановић рођена је 01.09.1987. године у Крагујевцу. Завршила је основну школу и средњу Медицинску школу “Сестре Нинковић“ у Крагујевцу. Уписала је Медицински факултет у Крагујевцу 2006. године где је и дипломирала 2012. године са просечном оценом 8,02.

Школске 2013/2014. године уписала је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на предмету Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином и положила све програмом студија предвиђене испите, укључујући и усмени докторски испит у јулу 2015. године са оценом 10 (десет).

Запослена је на Факултету медицинских наука од 2014. године где обавља послове као истраживач приправник на предмету Физикална медицина и рехабилитација. У децембру 2015. године уписала је специјализацију из Физикалне медицине и рехабилитације.

## 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** “Утицај квалитета метаболичке контроле на исход лечења физикалним процедурама болесника са гонартрозом и дијабетес мелитусом тип 2“

**Предмет:** Испитивање повезаности дијабетес мелитуса тип 2 и исхода лечења физикалном терапијом болесника са гонартрозом.

**Хипотезе:**

- Дијабетес мелитус тип 2 утиче на исходе лечења физикалном терапијом болесника са гонартрозом.
- Дијабетес мелитус тип 2 неповољно утиче на исход лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.
- Лоше регулисани дијабетес мелитус тип 2 неповољно утиче на исход лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.
- Хиперлипидемија неповољно утиче на исход лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.
- Постојање дијабетесне полинеуропатије неповољно утиче на исход лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.

### 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Јелена Стевановић, је објавила рад у целости у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

**Stevanović J, Zivkovic V, Bolevich S, Zaric G, Cekerevac I, Djuric D, Jakovljevic V, Nikolic T, Djuric D.** Effects of selective phosphodiesterase-2 and phosphodiesterase-3 inhibition on coronary flow and oxidative stress in the isolated rat heart. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug research.* 2017; 74(6):1691-1698. **M23**

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Остеоартроза колена је хронична дегенеративна реуматска болест која се карактерише прогресивним пропадањем хрскавице, субхондралне површине кости и синовије. Повезана је са значајним морбидитетом, трошковима и инвалидитетом. Остеоартроза је сврстана у шест водећих узрока инвалидитета у свету.

Дијабетес мелитус кога карактерише хронична хипергликемија и поремећаји метаболизма угљених хидрата, липида и протеина, представља најраспрострањенију болест међу ендокриним болестима и један од најактуелнијих медицинских и друштвених проблема. Дели се на тип 1 дијабетес, тип 2 дијабетес, друге специфичне облике дијабетеса и гестацијски дијабетес.

Бројна истраживања су показала повезаност између дијабетес мелитуса и остеоартрозе. Доказано је да је преваленца остеоартрозе већа код особа са дијабетес мелитусом него код особа са нормалним вредностима гликемије и то посебно учесталост дегенеративног обољења колена и кукова. Утицај дијабетес мелитуса на настанак остеоартрозе је доказан и може се објаснити помоћу два патогенска пута. Хипергликемија доводи до настанка оксидативног стреса и повећане експресије проинфламаторних медијатора, посебно интерлеукина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), који доводи до промена у зглобној хрскавици и самим тим предиспонира хрскавицу на развој остеоартрозе. Дијабетес мелитус тип 2 се карактерише резистенцијом на инсулин, што може довести локално или систематски до настанка ниског степена инфекције и може бити имплицирано у развој остеофита и субхондралне склерозе. Показано је да особе са остеоартрозом могу имати несклад између клиничке слике, болова и радиографске слике зглоба, што се може објаснити тиме да пацијенти поред остеоартрозе болују и од дијабетес мелитуса типа 2.

Дијабетес мелитус тип 2 постепено напредује, може дуго бити неоткривен и довести до бројних нежељених компликација. Једна од најчешћих компликација јесте дијабетесна неуропатија, микроваскуларна компликација која захвата и оштећује капиларе

и прекапиларне артериоле. Дијагноза дијабетесне неуропатије се поставља на основу прегледа откривањем поремећаја површинског и дубоког сензибилитета, као и коришћењем електромиографијског испитивања. Механизми који доводе до настанка и прогресије дијабетесне неуропатије нису још увек у потпуности познати. Недостатак успеха у спречавању дијабетесне неуропатије чак и када је лечење гликемије успешно, указује на присуство метаболичких промена које доводе до дисрегулације цитокина. Све је више доказа који показују учешће цитокина (као што су IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-10) у патогенези инсулинске резистенције и њених компликација.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

Планирано истраживање би требало да нам омогући боље разумевање утицаја дијабетес мелитуса тип 2 на исход физикалне терапије код болесника са гонартрозом и дијабетес мелитусом тип 2. У клиничкој пракси запажена је удруженост гонартрозе и дијабетес мелитуса тип 2, а приликом прописивања физикалне терапије за лечење остеоартрозе, томе се не придаје значај. У клиничком протоколу за лечење гонартрозе не обраћа се пажња на коморбидитете, па тако ни на дијабетес мелитус тип 2. Зато је од великог значаја да се у протокол за лечење гонартрозе укључи и дијабетес мелитус као значајан клинички ентитет који утиче на исход физикалног лечења болесника са гонартрозом.

Основни циљ истраживања је испитивање повезаности дијабетес мелитуса тип 2 и исхода лечења физикалном терапијом болесника са гонартрозом. У складу са овим основним циљем истраживања дефинисани су конкретни задаци:

- Испитивање утицаја дијабетес мелитуса тип 2 на исходе лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.
- Испитивање утицаја квалитета гликорегулације на исходе лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.
- Испитивање утицаја квалитета липорегулације на исходе лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.
- Испитивање утицаја постојања дијабетесне полинеуропатије на исходе лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У новије време актуелна је примена магнетотерапије и кинезитерапије у лечењу гонартрозе. У истраживањима је доказан бољи ефекат примене магнетотерапије код

болесника са гонартрозом, него код болесника са дегенеративним променама на кичменом стубу и зглобу кука. Повољнији ефекат на редукцију бола код болесника са гонартрозом показала је комбинована примена магнетотерапије и кинезитерапије, у поређењу са применом електротерапије и кинезитерапије. Бројна истраживања говоре о позитивном ефекту физикалне терапије код болесника са дијабетес мелитусом тип 2. Магнетотерапија има повољан утицај на метаболизам у смислу смањења вредности шећера у крви, док кинезитерапија може утицати на смањење постпрандијалног шећера у крви, побољшава метаболичку контролу, смањује маркере инфламације и симптоме неуропатије. Кинезитерапија доводи до побољшања метаболичке контроле и утиче на смањење степена инфламације, која је једна од карактеристика развоја дијабетес мелитуса тип 2, као и развоја остеофита и субхондралне склерозе.

Недостатак успеха у спречавању настанка дијабетесне неуропатије чак и када је лечење гликемије успешно, указује на присуство метаболичких промена које доводе до дисрегулације цитокина. Све је више доказа који показују учешће цитокина (као што су IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17) у патогенези инсулинске резистенције и компликација дијабетеса. Поред утицаја цитокина на дијабетес мелитус, утврђено је да је један од главних фактора у патогенези остеоартрозе прекомерена производња цитокина. IL-6 изазива експресију металопроотеиназе у хондроцитима и супримира формирање хрскавог матрикса. Испитивањем TNF- $\alpha$  показано је да су пацијенти који су имали високе вредности TNF- $\alpha$  имали шест пута већи ризик од прогресије дегенеративних промена у зглобу колена, док је концентрација цитокина IL-10 и IL-17 била знатно већа у крви пацијентата са гонартрозом, него код здравих особа. Студија је показала да IL-6, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$  могу промовисати катаболизам хрскавице кроз синтезу слободних радикала и металопроотеиназа и тиме учествују у развоју остеоартрозе.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Студија је дизајнирана као интервентна студија са проспективним праћењем у кохорти. За истраживање је обезбеђена сагласност надлежног Етичког одбора.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

Истраживање ће обухватити пацијенте Службе за Физикалну медицину и рехабилитацију КЦ „Крагујевац“ који ће бити регрутовани из укупне популације болесника са гонартрозом и дијабетес мелитусом тип 2.

Критеријуми за укључивање у студију:

- особе оба пола старије од 18 година,
- особе које су потписале добровољни пристанак за учешће у студији,
- особе са потврђеном дијагнозом дијабетес мелитуса тип 2 према критеријумима ADA-EASD
- особе са потврђеном дијагнозом гонартрозе према критеријумима Америчког удружења реуматолога (American College Rheumatology)
- особе са радиографским налазом зглоба колена другог и трећег степена анатомског оштећења по Kellgren Lawrenc—овој скали

Критеријуми за искључивање из студије:

- постојање системских болести везивног ткива (посебно реуматоидни артритис и системски еритемски лупус),
- примена нестероидних антиинфламаторних лекова и гликокортикоида, као и друге имуномодулаторне терапије две недеље пре и током истраживања,
- постојање болести и стања која би могла утицати на испитиване параметре (неуродегенеративне болести, цереброваскулани инсулт у протеклих 6 месеци, повреде локомоторног система, психијатријске болести и др.),
- примена лекова која би могла утицати на параметре,
- трудноћа, пуерперијум, дојење и намера пацијенткиње да остане у другом стању током извођења студије,
- нерегулисана артеријска хипертензија (ТА већи од 160/80 mmHg),
- постојање било које од контраиндикација за примену планираних физикалних агенаса (трудноћа, фебрилност, малигнитет, акутне инфективне болести, декомпензација виталних органа),
- постојање било које друге околности које у значајној мери онемогућавају учешће у студији.

### 2.7.3. Узорковање

Сви испитаници ће бити укључени у студију након прегледа физијатра, са потврђеним дијагнозама дијабетес мелитуса тип 2 и гонартрозом, уколико испуњавају укључујуће и немају искључујуће критеријуме. Од свих испитаника ће прво бити затражен писани информисани пристанак уз пуну обавештеност. Писани информисани пристанак ће

обезбедити лечећи физијатар који ће бити истовремено и констраживач. По обезбеђеном пристанку, прикупиће се анамнестички подаци, а након тога испитаницима ће бити узет узорак крви и урадити функционално тестирање и антропометријско мерење. Свим испитаницима ће се одређивати следеће лабораторијске анализе: HbA<sub>1c</sub>, гликемија, липопротеински профил, аспартат аминотрансфераза (AST), аланин аминотрансфераза (ALT), уреа, креатинин и концентрација цитокина (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-10). Затим би се пацијентима укључила физикална терапија која би трајала три недеље, колико и само истраживање.

Студијске процедуре ће укључити примену физикалних агенаса (магнетотерапије и кинезитерапије), узимање узорака крви и спровођење различитих тестова и мерења. Из узорка крви испитаника одредиће се вредности лабораториских анализа: HbA<sub>1c</sub>, гликемија, липопротеински профил, AST, ALT, уреа, креатинин и концентрација цитокина (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-10).

Поступак прикупљања узорака: првог дана хоспитализације у Служби за физикалну медицину и рехабилитацију КЦ Крагујевац свим испитаницима ће бити узимани узорци крви из периферне вене, у запремини од 16 mL према важећим стандардима. Након узимања крви одређене спрувете ће се слати у Централну лабораторију КЦ Крагујевац на анализу, док ће се друге слати у Микробиолошку лабораторију Института Факултета медицинских наука, где ће се ELISA методом анализирати крв за добијање вредности цитокина. Узорке ће узимати квалификовани медицински техничар, а даљи поступци са узорцима ће бити спроведени од стране специјалисте клиничке биохемије или констраживача укључених у ову студију и обављаће се у Централној лабораторији Клиничког центра у Крагујевцу и у Микробиолошкој лабораторији Института Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Осим претходно описаних узорака крви, испитаницима се неће узимати никакви други узорци ткива, односно неће се подвргавати никаквим другим инвазивним или неинвазивним дијагностичким процедурама.

Испитаници ће бити подељени у 2 групе:

- 1) Експерименталну групу ће чинити пацијенти са дијабетес мелитусом тип 2 и гонартрозом, који ће касније бити подељени у две групе, групу са лошом гликорегулацијом и групу са добром гликорегулацијом,
- 2) Контролну групу ће чинити пацијенти са гонартрозом, а без дијабетес мелитуса тип 2.

#### **2.7.4. Варијабле**

Примарна зависна варијабла представљаће исход физикалне терапије код болесника са гонартрозом.

Секундарне зависне варијабле су: тестови функционалне процене, скале процене бола и квалитета живота.

Примарна независна варијабла је лоше регулисани дијабетес мелитус тип 2.

Секундарне независне варијабле су: дијабетесна полинеуропатија, лабораторијска евалуација и проинфламаторни цитокини.

Збуњујуће варијабле су: пол, године старости, коморбидитети, терапија коју болесници свакоднево узимају.

### 2.7.5. Снага студије и величина узорка

У истраживању које је рађено код болесника са остеоартрозом колена и дијабетес мелитусом тип 2 одређиване су вредности WOMAC упитника пре почетка примене физикалне терапије и након примене терапије. Вредности пре терапије су биле за бол  $14.97 \pm 1.87$ , за укоченост  $5.63 \pm 0.72$ , функција (АДЖ)  $38.8 \pm 8.34$ , тотални WOMAC  $60.47 \pm 9.18$ . Вредности после примене физикалне терапије су биле за бол  $4.2 \pm 1.54$ , за укоченост  $2.77 \pm 0.77$ , функција (АДЖ)  $20.43 \pm 3.18$ , тотални WOMAC  $27.33 \pm 3.75$  (Abdalbary SA. Ultrasound with mineral water or aqua gel to reduce pain and improve the WOMAC of knee osteoarthritis. *Future Sci OA*. 2016; 2(1): FSO110). Ови резултати су показали да је физикална терапија повољно утицала на бол и на вредности WOMAC упитника. За прорачун студијског узорка претпостављено је да ће вредност укупног WOMAC скорa у групи болесника са регулисаним дијабетесом на крају физикалног лечења бити највише  $30 \pm 10$ , а у групи са нерегулисаним дијабетесом не мање од  $45 \pm 15$ . Коришћењем одговарајућег програма, за т-тест два независна узорка, уз вредност алфа грешке од 0.05, снагу студије 0.8, однос броја у групама 1:1 и двоструким тестирањем хипотезе прорачунат узорак у три групе је био 39 (Faul, F. Erdfelder, E. Lang, A.-G., Buchner, A. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*. 2007; 39: 175-191). Коначни студијски узорак је, ради сигурнијег сценарија увећан и утврђен на 60 болесника, од чега по 20 у свакој студијској групи. После регрутације половине предвиђених испитаника биће учињена прелиминарна статистичка анализа на основу чијих резултата се укупни студијски узорак може смањити.

### 2.7.6. Статистичка обрада података

Пре статистичке обраде података испитује се правилност расподеле добијених вредности. Ако је број вредности мањи од 50 за проверу ће се користити Shapiro-Wilk тест, за узорак већи од 50 користи се Kolmogorov-Smirnov тест. На основу добијене вредности  $p$



одредићемо тест који ћемо користити за статистичку анализу (параметарски T – тест за  $p < 0.05$  или непараметарски Mann-Whitney-ев тест ако је  $p > 0.05$ ). За испитивање утицаја нерегулисаног дијабетес мелитуса тип 2 на исход користиће се тест регресије. Вредности добијених података ће се сматрати статистички значајним уколико је  $p < 0.05$ . За статистичку обраду података користиће се пакет SPSS 20. Резултати експеримента ће се изражавати као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација. Добијени резултати биће приказани табеларно и графички.

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Предложена студија ће омогућити:

1. Боље разумевање утицаја дијабетес мелитуса тип 2 на исход физикалне терапије код болесника са гонартрозом.
2. Утврђивање да ли компликације дијабетес мелитуса (лоша гликорегулација, хиперлипидемија, дијабетесна полинеуропатија) утичу на исход физикалне терапије код болесника са гонартрозом.
3. Утврђивање промена у концентрацијама биомаркера хроничне инфламације услед примене физикланих агенаса.

## 2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Добро је познат позитиван ефекат физикалне терапије код пацијената са гонартрозом, оно што је мање познато и што је циљ испитивања је да ли и како дијабетес мелитус и његове компликације утичу на исход физикалног лечења болесника са гонартрозом и дијабетес мелитусом тип 2. Резултати ове студије требало би да нам омогуће боље разумевање утицаја дијабетес мелитуса тип 2 на исход физикалне терапије код болесника са гонартрозом и дијабетес мелитусом тип 2.

## 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже доц. др Александра Јуришић-Шкевин, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физикална медицина и рахабилитација.

Доц. др Александра Јуришић-Шкевин поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3.1 Компетентност ментора

Радови доц. др Александре Јуришић-Шкевин који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Nurkovic J, Zaletel I, Nurkovic S, Hajrovic S, Mustafic F, Isma J, **Skevin AJ**, Grbovic V, Filipovic MK, Dolicanin Z. Combined effects of electromagnetic field and low-level laser increase proliferation and alter the morphology of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Laser Med Sci* 2017; 32 (1):151-60.
2. Grbovic V, **Jurisc-Skevin A**, Djukic S, Stefanović S, Nurkovic J. Comparative analysis of the effects combined physical procedures and alpha-lipoic acid on the electroneurographic parameters of patients with distal sensorimotor diabetic polyneuropathy. *J Phys Ther Sci* 2016; 28(2):432-7.
3. Grbovic V, Stefanovic S, Djukic S, Nurkovic J, Zdravkovic Petrovic N, Parezanovic Ilic K, Divjak A and **Jurisc Skevin A**. The effects of the physical procedures in patients with diabetic neuropathy. *Vojnosanit Pregl* 2018; DOI:<https://doi.org/10.2298/VSP170429165G>.
4. Veselinovic M, Jakovljevic V, **Jurisc-Skevin A**, Toncev S, Djuric D. Carotid enlargement and serum levels of von Willebrand factor in rheumatoid arthritis: a follow-up study. *Clin Rheumatol* 2012; 31(12): 1727-32.
5. Nurkovic J, Jovasevic Lj, Hedrih A, Bajin Z, Parezanovic Ilic K, Grbovic V, **Jurisc Skevin A**, Dolicanin Z. Treatment of Trochanteric Bursitis: Our Experience. *J Phys Ther Sci* 2016; 28(7): 2078-81.

### 4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортеком медицином

## 5. Научна област чланова комисије

**Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;

**Проф. др Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан;

**Доц. др Тања Зечевих-Луковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација, члан.

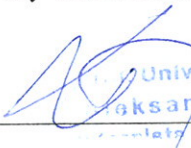
## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада, кандидат Јелена Стевановић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

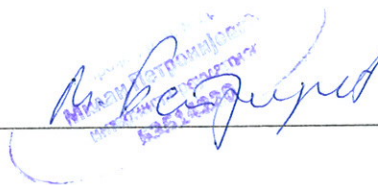
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Јелене Стевановић, под називом **“Утицај квалитета метаболичке контроле на исход лечења физикалним процедурама болесника са гонартрозом и дијабетес мелитусом тип 2 “** и одобри њену израду

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ


**Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник

  
Univ. dr. sci. med.  
Aleksandar ĐUKIĆ  
Kragujevac - endokrinolog

**Проф. др Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

  
M. Petronijević  
Medicinski fakultet  
Kragujevac

**Доц. др Тања Зечевић-Луковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација, члан

  
Doc. Dr Tanja Zecovic-Lukovic  
spec. fizikalne medicine  
rehabilitacije

У Крагујевцу, 12.02.2018. године