

**УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ**  
**ФАКУЛТЕТ:**



## **ИЗВЈЕШТАЈ**

*о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске тезе*

### **ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ**

1. Dr sc. Duško Vulić, vanredni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banja Luci, predsjednik;-komentor
2. Dr sc. Mirza Dilić, redovni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu, član;-mentor
3. Dr sc. Aleksandar Lazarević, redovni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banja Luci, član.

Састав Комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звање, назив уже научне области за коју је изабран у звање, назив универзитета и факултета у којем је члан комисије стално запослен.

### **1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ, НАУЧНА И СТРУЧНА ДЈЕЛАТНОСТ КАНДИДАТА**

#### **1.1. Biografski podaci**

Šefkija Balić, рођен 15.12.1972. године у Сарајеву, ожењен, отац једног дијета. Основну и средњу школу завршио у Сарајеву. Медицински факултет Универзитета у Сарајеву уписао је 1991. године на којем је дипломирао 2001. године.

Приправнички лјекарски стаж обавио у Клиничком центру Универзитета у Сарајеву у периоду 2001.-2002. године. Стручни испит положио 2003. године. У периоду од 2002. до 2003. године ради у Фармацеутској компанији Bosnalijek као стручни сарадник. На Клиници за Ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког Центра Универзитета у Сарајеву ради од 2003. године као лјекар секундарас, од 2004. до 2008. године на специјализацији из Интерне медицине. Након положеног специјалистичког испита, 2008. Године, ради као специјалиста Интерне медицине.

Postdiplomski studij завршио је на Медицинском факултету Универзитета у Сарајеву са просјечном оцјеном 9,9. Magistarski rad одбранио 23.10.2012 године на Медицинском факултету у Сарајеву.

#### **Stručne edukacije u zemlji i inostranstvu:**

- Завршен 8. Postdiplomski kurs iz endokrinologije, Dubrovnik, 2009. god.
- 4th Workshop – Diabetes and complications.. Barcelona, 09.04. -13. 04.2009. god.

**Aktivno učešće na naučnim kongresima, skupovima i simpozijima u zemlji i inostranstvu:**

- 4. Kongres dijabetologa Hrvatske sa međunarod. učešćem, Bol, 17.5 - 20.5.2009. god.
- 45th EASD Meeting, Vienna, 29.09. - 02.10.2009.god.
- ESC Congress, Paris, 27.08. - 31.08. 2011. god.
- 18th European Congress on Obesity, Istanbul, 25.05. - 28.05.2011. god.
- 1.Dijabetološki kongres Federacije BiH, Mostar, 16.11. - 18.11.2012. god.
- The therapeutic approach of T2DM patients with kidney dysfunction. Bucharest, 25.10.2012.
- 7th Workshop on Diabetes and Complications, Tirana, 08.12 - 05.12.2013. god.
- Global Diabetes Forum, Berlin, 20.03.- 23.03.2014. god.
- 50th EASD Meeting, Vienna, 14.09. - 18.09.2014. god.
- 4. Kongres endokrinologa Srbije, 11.12. - 15.12.2014. god.
- 17th European Congress of Endocrinology, Dublin 16.05 -20.05.2015 god.

**Ostalo:**

- Poznavanje engleskog jezika
- Rad na operativnom sistemu Windows, te Microsoft Excel programima

**1.2. Bibliografija**

**Magistarski rad:**

„Uticaj velikih riziko faktora na razvoj stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2“ Medicinski fakultet Sarajevo 2012 godine

**Fakultetski udžbenik:**

- Dilić M, **Balić Š**, Heljić B. Dijabetične angiopatije. U: Heljić B, i sar. Dijabetologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu. 2011. ISBN 978-9958-608-50-6.

**Naučni radovi objavljeni u indeksiranim časopisima:**

- **Balić Š**, Dilić M, Kulić M, Aščić-Buturović B, Balić-Ibričević L, Heljić B. Uticaj major riziko faktora na razvoj ishemičnih promjena u stenotično-okluzivnoj bolesti kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. Med Arh. 2013; 19(3): 234-240.
- Dilić M, Kulić M, **Balić Š**, Džubur A, Hadžimehmedagić A, Vranić H, Švrakić S. Cerebrovascular events: correlation with plaque type, velocity parameters and multiple risk factors. Med Arh. 2010;64 (4):204-7.
- Dilić M, Džubur A, Kušljugić Z, **Balić Š**, Pepić E. Corelation of arterial hypertension

and type 2 diabetes mellitus with type of polyvascular arteriosclerotic disease. Med Arh. 2010;64 (5): 264-8

- Ibričević-Balić L, Mesihović R, Sofo-Hafizović A, Vanis N, Balić Š. Etiology of anaemia in patients with gastric lymphomas. Med. žurnal 2013;19(1):54-57

- a) Навести неопходне биографске податке: школовање, успјех у току школовања, кретање у служби, резултати научно-истраживачког или стручног рада, јавна признања, друштвене активности и познавање страних језика;
- б) У прилогу биографије доставити списак објављених научних радова.

## 2. ЗНАЧАЈ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

### 2.1. Значај истраживања

Predložena tema doktorske disertacije pod nazivom " UTICAJ KORELACIJE HEMOGLOBINA HbA1c I FAKTORA RIZIKA NA RAZVOJ OKLUZIVNE BOLESTI ARTERIJA DONJIH EKSTREMITETA KOD PACIJENATA SA DM TIP 2. " ima izuzetan značaj u smanjenju i prevenciji komplikacija šećerne bolesti. HbA1C ili glikozilirani hemoglobin A1C pokazuje prosječnu vrijednost šećera u krvi tokom posljednja tri mjeseca, odnosno njegovu koncentraciju u eritrocitima, čiji je vijek trajanja od 60- 120 dana u prosjeku 90 dana. Vrijednosti glikoliziranog hemoglobina HbA1c su odraz predhodne prosječne glikemije odnosno stepena regulacije glikemije u predhodnom periodu.(1) Značaj istraživanja ogleda su u kvantificiranju korelacije HbA1c i riziko faktora na razvoj okluzivne bolesti, kao i uticaj HbA1c riziko faktora na dalji ishod i tok ove bolesti. Očekujemo da će pacijenti sa većim vrijednostima glikohemoglobina HbA1c, kao i većim skorom riziko faktora, biti izloženi većem morbiditetu i mortalitetu od periferne arterijske bolesti, odnosno dijabetične angiopatije. U ovom istraživanju želimo, isto tako, da ukažemo na značaj nižih vrijednosti HbA1c koje signifikantno smanjuju vaskularne komplikacije kod dijabetičara, kao i da redukcija riziko faktora, signifikantno reducira stepen i vrstu okluzivnih promjena. Smatramo da se ove činjenice mogu koristiti u strategiji prevencije i redukcije vaskularnih komplikacija kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2.

### 2.2. Pregled istraživanja

#### 2.2.1. Ateroskleroza

Ateroskleroza je bolest velikih i srednjih arterija, a posljedica je progresivnog nakupljanja, glatko-mišićnih stanica i lipida u intimi arterije. Etiologija ateroskleroze je nepoznata ali postoji više faktora koji doprinose progresiji aterosklerotskog plaka. To uključuje genetske i stečene faktore. Prosesi uključeni u aterosklerozi su koagulacija, upala, hiperlipidemija, ozljede intime i proliferaciju glatkih mišićnih ćelija. Ateroplak je osnova ateroskleroze i nastaje na mjestima turbulencije, povećane brzine protoka i smanjenog tangencijalnog pritiska.(2) Razvijaju se cijelom dužinom toka magistralnih arterijskih krvnih sudova, najranije je aterosklorozom zahvaćena aorta na mjestu odvajanja koronarnih arterija, luk aorte i veliki krvni sudovi vrata, zatim krvni sudovi koji odlaze od infrarenalnog dijela

abdominalne aorte. Ateroskleroza je izraženija na donjim nego na gornjim ekstremitetima. (3) Bifurkacija arterije femoralis communis predstavljaju predilekciona mjesta za nastanak ateroskleroze. Po karakteru nastanka su multifokalni i multisegmentalni. Njihova lokacija je najčešće u zidu arterije, bez protruzije u lumen, što ne dovodi do značajnog suženja krvnog suda i ne pravi hemodinamski značajne stenoze. Međutim, kada dođe do značajne intraluminalne protruzije plakova dolazi do značajne redukcije protoka u hemodinamskom pogledu.(2,3,4)

## **2.2.2. Faktori rizika**

### **2.2.2.1 Dijabetes melitus**

Dijabetes melitus je metaboličko oboljenje koje karakteriše hiperglikemija nastala zbog defekta u sekreciji insulina ili zbog defekta u njegovom dejstvu ili usljed postojanja oba ova poremećaja te je onemogućen ulazak glukoze u stanicu što za posljedicu ima povišene koncentracije glukoze u krvi. Dijabetes melitus je snažan akcelerator i nezavisan veliki riziko faktor u nastanku stenotično-okluzivne bolesti što dovodi do redukcije u hemodinamskom protoku na magistralnim arterijskim segmentima potkoljenica i stopala. Ateroskleroza kod dijabetičara je 4 puta češća nego kod nedijabetičara.(5) Neke studije su pokazale da je glukoza 2 sata nakon OGTT značajan predkazatelj makrovaskularnih komplikacija, značajno veći nego glukoza natašte. Studija Hoorn je predstavila da je glukoza 2 sata nakon OGTT važan predkazatelj kardiovaskularnih dešavanja. Veliki broj smrtnih ishoda nastao kao posljedica kardiovaskularnih bolesti je primjećen u osoba sa oštećenom tolerancijom na glukozu a normalnom glukozom u plazmi natašte. (5,6)

### **2.2.2.2. Arterijska hipertenzija**

Arterijskom hipertenzijom se smatra vrijednosti sistolnog krvnog pritiska  $\geq 140$  mmHg i dijastolnog krvnog pritiska  $\geq 90$  mmHg gdje je pacijent izložen povećanom riziku oštećenja ciljnih organa. Kombinovana sistolno-dijastolna i izolovana sistolna hipertenzija predstavljaju veliki riziko faktor u razvoju arterijske okluzivne bolesti. Vrijednostima sistolnog pritiska pridaje se veći značaj kao faktoru rizika nego vrijednostima dijastolnog pritiska. Tačnije rečeno u osoba starijih od 50 godina sistolni arterijski pritisak iznad 140 mmHg predstavlja daleko važniji faktor rizika za razvoj stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta od dijastolnog pritiska što je potvrdila i čuvena Framingham Heart Study.(7)

### **2.2.2.3. Hiperlipidemija**

Hiperlipoproteinemija je poremećaj prijenosa lipida koji nastaju kao posljedica ubrzane sinteze ili usporene razgradnje lipoproteina koji sudjeluju u transportu holesterola i triglicerida u plazmi. Opšte je prihvaćeno mišljenje da je hiperlipoproteinemija jedan od najvažnijih nezavisnih faktora rizika za nastanak ateroskleroze i nastanka perifernih vaskularnih oboljenja. Hiperlipoproteinemije se dijele na: primarne (nasljedne) i sekundarne. Povišen nivo ukupnog holesterola i LDL holesterola (niske gustoće lipoprotein -holesterol) je dobio na značaju, jer se može modificirati promjenom načina života i

lijekovima. Čvrsti i uvjerljivi dokazi pokazuju da je smanjenje ukupnog holesterola i LDL holesterola može spriječiti kardiovaskularne bolesti, na osnovu rezultata iz više randomiziranih kontrolisanih studija.(8) U skrining programu, holesterol se preporučuje da se koristi za procjenu ukupnog kardiovaskularnog rizika putem SCORE sistema. Najnovija Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT) meta-analiza nekoliko studija koje uključuju .170 000 pacijenata potvrdila je da smanjenje nivoa LDL-holesterola smanjuje kardiovaskularni rizik.(9)

#### **2.2.2.4. Pušenje**

Pušenje kao riziko faktor hemijski oštećuje endotel krvnog suda i time započinje proces ateroskleroze ali se sa sigurnošću ne zna koja komponenta duhanskog dima je zato odgovorna. Pušenje povećava krvnu koagulabilnost i pogoršava lipidni profil u krvi, čime nastaje trombogenetska sklonost i dislipidemija. Pušenje također povećava proizvodnju aterogenog oksidiranog LDL-a u krvi i smanjuje antiaterogenu proizvodnju prostaciklina u vaskularnom endotelu.(10) Prestanak pušenja je važan za primarnu prevenciju i terapiju periferne arterijske bolesti, odnosno za makrovaskularnu dijabetičnu angiopatiju.

#### **2.2.2.5. Gojaznost**

Gojaznost je hronična bolest koja se definiše kao prekomjerno nakupljanje masnog tkiva zbog povećanja broja masnih ćelija ili zbog povećanja njihovog volumena. Posebno značajan faktor rizika predstavlja centralni (abdominalni) tip gojaznosti, koja se definiše kao obim struka veći od 80 cm u žena i 94 cm u muškaraca. Utvrđeno je da abdominalni tip gojaznosti predstavlja ključni prediktor za rizik od nastanka dijabetesa i kardiovaskularnih oboljenja te se nastojalo da se identificiraju komponente koje bi pomogle u postavljanju dijagnoze metaboličkog sindroma.(11)

#### **2.2.2.6. Fibrinogen**

Fibrinogen je protein koji ima ključnu ulogu u procesu zaustavljanja krvarenja (hemostaza). Povećani fibrinogen u epidemiološkim studijama pokazao se kao nezavisan riziko-faktor i prediktor kardiovaskularnih oboljenja. On posreduje u nastanku ateroskleroze povećavajući viskozitet plazme, agregaciju trombocita, uzrokuje proliferaciju glatkih mišića zida krvnog suda. U metaanalizi šest prospektivnih epidemioloških studija nalaze da bolesnici sa povećanim nivoom fibrinogena imaju dva puta veću učestalost kardiovaskularnih incidenata u poređenju sa onima koji su imali niže vrijednosti fibrinogena.(12)

### **2.3. Skor riziko faktora**

#### **2.3.1. Procjena ukupnog rizika**

Razvoj arterijske okluzivne bolesti najuže je vezan i praktično je posljedica djelovanja nezavisnih riziko faktora. Zato je procjena ukupnog ili globalnog rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja neophodna. U evropskim zemljama koriste preporuke Evropskog vodiča za prevenciju KVB koje je 2003 godine objavio Komitet Evropskog Udruženja kardiologa za kliničke vodiče - Third Joint Task Force of European and other

Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (13). Prema ovom vodiču predloženo je da se vrši procjena 10-godišnjeg rizika za nastanak fatalne KVB (znači samo mortalitet). Za procjenu rizika je predloženo korišćenje SCORE sistema (Systematic Coronary Risk Evaluation). Ovaj sistem je izveden iz velike baze podataka na osnovu rezultata velikih evropskih prospektivnih studija.(14)

Cijeli niz prospektivnih epidemioloških studija, posebno Framingham Heart Study i Munster Heart Study (PROCAM), nastojao je da identificira nezavisne riziko faktore, kao i da odredi njihov udio u razvoju kardiovaskularne bolesti . Za ovo su korišteni matematski modeli, odnosno matematski algoritmi za predviđanje ili predikciju rizika. (15)

Tako naprimjer Framinghamski model za predikciju prvog kardiovaskularnog događanja, podrazumjeva slijedeće nezavisne kliničke varijabile (faktore); pol, godine, nasljedni faktor, sistolni RR, pušenje, ukupni holesterol/HDL holesterol, dijabetes melitus, hipertrofiju lijeve komore . (16)

Munster Heart Study (PROCAM) promovisala je svoj algoritam za predikciju prvog kardiovaskularnog događanja i uzela je u obzir devet nezavisnih riziko faktora; pol, godine, prisustvo angine pektoris ili prisustvo infarkta miokarda u porodici, sistolni krvni pritisak, pušenje, LDL holesterol, HDL holesterol, trigliceride, prisustvo dijabetesa (15)

#### **2.4. Makrovaskularna dijabetična angiopatija**

Makrovaskularna dijabetična angiopatija je hronična komplikacija dijabetesa na magistralnim arterijskim krvnim sudovima koja rezultira oštećenjem krvnih sudova sa krajnjom posljedicom u smislu redukcije protoka na nivou magistralnih arterija. Kod pacijenata sa dijabetesom je veća prevalenca oboljelih od stenotično-okluzivne bolesti a posebno je veći procenat kod muškaraca oko 3,5 % dok je kod žena manji i iznosi oko 2,6 % i to u životnoj dobi od 35 do 55 godina.(17)

Akcelerirana ateroskleroza kod dijabetičara, odnosno razvoj makrovaskularne dijabetične angiopatije rezultat je udruženog djelovanja dijabetesa i drugih nezavisnih riziko faktora : arterijske hipertenzije , hiperlipoproteinemije, pušenja, gojaznosti i naravno genetske osnove. Stenotično-okluzivna bolest arterija donjih ekstremiteta je jedna od najčešćih komplikacija ateroskleroze. Aterosklerotske promjene na arterijama dovode redukcije hemodinamskog protoka, stenoze ili okluzije te arterijska stenotično-okluzivna bolest prolazi kroz različite kliničke stadije a jedan od najtežih stadija kada dolazi do značajne redukcije hemodinamskog protoka sa ishemijom tkiva ili gangrenom.(18)

#### **2.5. Praktični pregled istraživanja**

Grupe ispitanika su pravilno odabrane. Prvu grupu čini 90 ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 i makrovaskularnom dijabetičnom angiopatijom, starosti od 40 do 65 godina, oba pola, a drugu grupu čini 90 ispitanika, također starosti od 40 do 65 godina, oba pola, sa arterijskom aterosklerotskom okluzivnom bolesti, bez dijabetesa. Projekat predviđa vrlo stroge kriterije uključivanja u studiju: osobe starosti 40 do 65 godina, oba pola, sa dijagnostificiranim dijabetesom melitusom tipa 2; sa okluzivnom bolesti u momentu uključivanja u studiju, odnosno za drugu grupu, iste karakteristike pacijenata, ali bez

dijabetes melitusa. Kriteriji isključenja u studiju: pacijenti sa dijagnosticiranom srčanom slabosti, pacijenti sa intervencijom na krvnim sudovima (PTA), pacijenti sa operativnim zahvatom na krvnim sudovima, pacijenti koji su na kortikosteroidnoj terapiji, pacijenti sa onkološkim oboljenjem, pacijenti koji se nisu pridržavali predviđenog procesa istraživanja. Primjenom ovih kriterija smatramo da smo formirali dvije komparabilne grupe, sa statistički signifikantnim uzorkom, te da smo izbjegli mogući bias u istraživanju.

Istraživanje će biti sprovedeno u skladu sa principima Helsinške deklaracije (zadnja revizija 2008. god.) o pravima pacijenata uključenih u biomedicinska istraživanja.

## **2.6. Radne hipoteze i ciljevi istraživanja:**

### **2.6.1. Radne hipoteze:**

1. Povećan nivo vrijednosti hemoglobina HbA1c i povećan skor riziko faktora imaju direktnu korelaciju u razvoju okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetes mellitusom tipa 2.

2. Korelacija povećanih vrijednosti hemoglobina HbA1c i povećanog skora riziko faktora može biti pouzdan prediktor u razvoju okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2.

3. Povećan nivo vrijednosti hemoglobina HbA1c i povećan skor riziko faktora mogu biti pouzdan prediktor u razvoju ishemične faze okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

### **2.6.2. Ciljevi istraživanja:**

Primarni ciljevi ovoga istraživanja odgovaraju testiranju navedenih radnih hipoteza kod ispitivane grupe pacijenata:

- utvrditi nivo hemoglobina HbA1c kod pacijenata sa okluzivnom bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta,
- utvrditi korelaciju nivoa hemoglobina HbA1c i riziko faktora sa kliničkim stepenom i vrstom okluzivnih bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta,
- evaluirati prediktorsku vrijednost nivoa hemoglobina HbA1c i skora riziko faktora u razvoju ishemične faze okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta.

## **2.7. Materijal i metode:**

### **2.7.1. Ispitanici**

Istraživanje će biti sprovedeno na 180 pacijenata sa aterosklerotskom stenotično-okluzivnom bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta liječenih na Klinici za vaskularne bolesti i Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCU u Sarajevu.

**2.7.1.1. Ispitivana grupa:** 90 pacijenata sa arterijskom aterosklerotskom stenotično-okluzivnom bolesti i dijabetesom melitusom tip 2, odnosno sa makrovaskularnom

dijabetičnom angiopatijom (grupa A).

-U ispitivanoj skupini (grupa A) biće dvije podgrupe,

a) prvoj podgrupi pacijenti sa dominantno zdjelično-natkoljenim promjenama,

b) drugoj podgrupi pacijenti sa dominantno natkoljeno-potkoljenim promjenama.

**2.7.1.2. Pacijenti, ne-dijabetičari, sa arterijskom aterosklerotskom stenotično-okluzivnom bolesti, 90 bolesnika (grupa B)**

U ovoj skupini (grupa B) formirat ćemo dvije podgrupe

a) prvoj podgrupi pacijenti sa dominantno zdjelično-natkoljenim promjenama,

b) drugoj podgrupi pacijenti sa dominantno natkoljeno-potkoljenim promjenama.

**2.7.1.3 Kriteriji za uključivanje:**

-Pacijenti sa dijabetes melitusom tip 2

-Pacijenti životne dobi od 40-65 godina, oba spola

-Pacijenti sa aterosklerotskom stenotično-okluzivnom bolesti donjih ekstremiteta.

**2.7.1.4. Kriteriji za isključivanje:**

- Pacijenti kod kojih je dijagnosticirana srčana dekompenzacija

- Pacijenti koji su imali intervenciju na krvnim sudovima (PTA) i operativni zahvat

- Pacijenti koji su na kortikosteroidnoj terapiji,

- Pacijenti sa onkološkim oboljenjem,

- Pacijenti koji se nisu pridržavali predviđenog procesa istraživanja

## **2.7.2. Metode istraživanja**

### **2.7.2.1. Utvrđivanje stanja ispitanika na početku istraživanja**

Na prijemu će se za svakog pacijenta uzeti anamnestički podaci, dob i pol sa posebnim osvrtom na dužinu trajanja dijabetes melitusa, predhodni kvalitet regulacije glikemije.

Utvrđit ćemo prisustvo multiplih riziko faktore za kardiovaskularna oboljenja (pušenje, art. hipertenzija, dijabetes, dislipidemija, gojaznost, fibrinogen).

Klinički status; biće urađen klinički pregled, laboratorijski nalazi, EKG, dijagnostičke procedure.

.

### **2.7.2.2. Klinički pregled**

Na početku istraživanja za svakog pacijenta će biti uzeta anamneza sa posebnim osvrtom na hereditet, komorbiditete (HOPB, depresija, atrijalna fibrilacija, koronarna bolest) te fizikalni pregled.

Takodjer će biti evidentirani podaci o terapiji koju pacijent koristi.

Svaki pacijent će biti podvrgnut mjerenju krvnog pritiska RR.

Izmjerit će se indeks tjelesne težine (BMI) i odrediti skor multiplih riziko faktora.

### **2.7.2.3. Laboratorijske metode**

Od laboratorijskih pretraga će biti određene pretrage koje se određuju redovno tokom hospitalizacije pacijenata liječenih od dijabetes melitusa sa komplikacijama, kompletna



krvna slika, SE, CRP, urea, kreatinin, glukoza, HbA1c, minerali, transaminaze, fibrinogen, lipidogram (holesterol, LDL, HDL), urin.

#### **2.7.2.4. Elektrokardiogram**

Na osnovu EKG zapisa kod pacijenta će biti analiziran srčani ritam (sinus ritam vs apsolutna aritmija), srčana frekvencija u miru, trajanje QRS kompleksa, pojava bloka grane ili AV bloka, pojava Q zubaca, i eventualne ishemične promjene.

#### **2.7.2.5. Dijagnostičke procedure**

- CW Doppler
- Color Doppler magistralnih arterija donjih ekstremiteta.
- Arteriografija donjih ekstremiteta (DSA po Seldingeru)
- CT angiografija

#### **2.7.2.6. Postupci koji su planirani prema ciljevima istraživanja:**

**2.7.2.6.1.** Komparacija kliničkih nalaza kod dvije grupe :

- Klinički stepen i vrsta stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta

**2.7.2.6.2.** Komparacija kolor dopler nalaza kod dvije grupe:

- hemodinamski parametri – PSV, EDV, MDV, S/D, vizualizacija i određivanje plak skora,

**2.7.2.6.3.** Komparacija arteriografskog nalaza kod dvije grupe ispitanika

- stepen i vrsta aterosklerotskih promjena
- Segmentalne: unisegmentalne, multisegmentalne i difuzne promjene
- Lokalizacija promjena (aorto-ilijakalna, femoro-poplitealna, kruralna)

### **2.8. NAUČNI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA**

Naučni doprinos istraživanja je utvrđivanje korelacije, na bazi postavljenih hipoteza, nivoa glikohemoglobina HbA1c i riziko faktora sa stepenom i vrstom okluzivnih promjena na magistralnim arterijama donjih ekstremiteta. Ova korelacija, dokazana na nivou signifikantnosti od  $p < 0,05$ , može poslužiti kao način predikcije, procjene, evaluacije i ishoda stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta.

Originalni naučni doprinos je u tome da ovakvo istraživanje, korelacija glikohemoglobina HbA1c i skora riziko faktora, sa stepenom i vrstom okluzivne bolesti, nije do sada urađena na bilo kom uzorku pacijenata u Bosni i Hercegovini, što znači da bi kombinacijom određivanja nivoa glikohemoglobina HbA1c i skora riziko faktora, dobili signifikantne prediktore razvoja aterosklerotske bolesti i ishemije kod pacijenata sa okluzivnom bolesti, posebno kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. Smatramo da bi originalni naučni doprinos ovog istraživanja medicinskoj nauci kao i u kliničkoj praksi bio u poboljšanju stratifikacije rizika, adekvatne procjene, prilagođavanja terapije, odnosno određivanja adekvatne terapije, u cilju redukcije vaskularnih komplikacija, posebno kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i posebno prevenciji razvoja ishemičnih komplikacija koje direktno utiču na ukupan mortalitet. Specifični prediktori, glikohemoglobin HbA1c i skora

riziko faktora, mogu biti onaj potrební alarm koji će u kliničkoj praksi značiti pravovremeni i adekvatan pristup ovim pacijentima, racionalnu hospitalizaciju, sveobuhvatnu dijagnostiku, intenzivan medikamentozni tretman, kao i pravovremeno postavljanje indikacije za izvođenje eventualnog interventnog ili rekonstruktivnog zahvata.

## **2.9. PREGLED LITERATURE U POGLAVLJU ZNAČAJ I PREGLED ISTRAŽIVANJA**

1. Nathan DM, Kuenen J, Borg R et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31:1473-1478.
2. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing the clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285-1295.
3. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, (ed): *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. WB Saunders Company. Philadelphia. 1998. pp.1106-1124
4. Landmesser U, Hornig B, Drexler H, Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004;109:1127-1133.
5. Ballinger A, Patchet S. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. In: Ballinger A, Patchet S.(Eds.) *Clinical Medicine*.Edinburgh; London; Saunders; Elsevier 2007. pp 647-657.
6. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21 1414-1431
7. Cardiovascular Diseases Prevention on Clinical Practise, Fourth Joint European Societies Task Force on Cardiovascular Disease in Clinical Practise. Chairperson: Graham I. In: *Compendium of Abridged ESC Guidelines 2010* (eds): Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V et al. London: Springer Healthcare.2010;3-13.
8. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
9. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239.
10. Wilhelmsen L. Coronary heart disease epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 2008; 115: 242-9.
11. Ashley G. Obesity and associated risk factors. *Abdominal Obesity* 2009;17 48-54
12. Obradović S, Obradović D. et al. Fibrinogen kao faktor rizika za ishemijsku bolest srca *Vojnosanitetski pregled* 2003;60(3):315-320.
13. International Task Force: Coronary Heart Disease: Reducing the Risk. *Nut Med Cardiovasc Dis* 1998;8(4):230-245.
14. [http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health\\_professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx](http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health_professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx)
15. Assman G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*. 1998;19:Suppl. A.
16. World Health Organisation. Fact sheets no.317. Cardiovascular diseases. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html> 2007 (accessed 15 june 2009)
17. Alastair JJ, Wood D. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication. *The New England Journal of Medicine* 2001;344(21):1608-1621.

18. Henke P. Management of Patients with Acute Limb Ischemia. In: Rajagopalan S, Mukherjee D and Mohler E, (Eds): Manual of Vascular Diseases. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia. 2008. pp.89-98

- a) Значај истраживања;
- б) Преглед истраживања;
- в) Радна хипотеза са циљем истраживања;
- г) Материјал и метод рада;
- д) Научни допринос истраживања.

### 3. ОЦЈЕНА И ПРИЈЕДЛОГ

a) Uvidom u rad kandidata, priloženu dokumentaciju, biografijom sa bibliografijom komisija, smatra da kandidat mr.sci.dr Šefkija Balić zadovoljava uslove za pokretanje postupka za sticanje zvanja doktora medicinskih nauka u skladu sa važećim propisima Zakona o Univerzitetu i Statuta Univerziteta u Banjaluci.

Obzirom da kandidat ima naučni stepen magistra medicinskih nauka iz naučne oblasti Interna medicina, dijabetologija, što je u skladu sa temom doktorske teze iz koje kandidat želi steći naučni stepen doktora medicinskih nauka. Kandidat ima objavljene naučne radove i koautor je u poglavlju knjige iz date naučne oblasti. Prisustvovao je brojnim domaćim i međunarodnim simpozijima i kongresima iz oblasti dijabetologije i angiologije.

b) Predložena tema je aktuelna i zanimljiva sa naučnog aspekta kao i sa aspekta primjene naučnih rezultata u praksi. Navedena metoda istraživanja predstavlja adekvatnu, primjenljivu i efikasnu tehniku kojom je moguće dobiti adekvatne i validne podatke. Kandidat mr.sci.dr Šefkija Balić nakon detaljnog pregleda literature, pokazao je sposobnost da jasno definiše ciljeve i probleme naučnog istraživanja. Pokazao je svoju naučnu kompetenciju adekvatnim izborom dizajna studije kao i same metodologije dizajna istraživanja.

Procjena kandidata o naučnom doprinosu istraživanja je realna. Rezultati studije mogu da pomognu boljem razumijevanju ove problematike, boljoj prevenciji kardiovaskularnih događaja kod dijabetičara te oblikovanju odgovarajućih algoritama koji bi bili dobra osnova za izradu odgovarajućih vodiča kod obrade pacijenata sa dijabetes melitusom, racionalnijeg terapijskog tretiranja pacijenta, te konačno i povećano zadovoljstvo pacijenata pruženim medicinskim uslugama.

c) U toku realizacije ove studije identitet i svi lični podaci pacijenta će biti trajno zaštićeni u skladu sa regulativama zaštite identifikacionih podataka. Svakom pacijentu će u svrhu zaštite ličnih podataka biti dodijeljen identifikacioni broj koji će se koristiti u statističkoj obradi podataka. Povjerljivost ličnih podataka će garantirati istraživač, autor ovog rada. Pacijenti neće imati finansijskog niti bilo kakvog drugog interesa za sudjelovanje u istraživanju. Niti jedan pacijent neće biti uključen u navedeno istraživanje bez prethodno potpisanog informiranog pristanka.

saglasni da je tema originalna, aktuelna i podobna za izradu doktorske disertacije. Tema po radnom naslovu i osnovnim naznakama i po zadatom cilju je dovoljno široka i može se smatrati podobnom za samostalno naučno istraživanje, a kandidat ispunjava sve predviđene uslove.

Komisija smatra da postoje odgovarajući stručni uslovi da kandidat može uspješno realizovati sve postavljene zahtjeve vezane za izradu doktorske disertacije i dobiti pouzdane i značajne rezultate. Predložena tema je aktuelna i kandidat ispunjava sve uslove za izradu doktorske disertacije.

Predlažemo Nastavno-naučnom Vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci i Senatu Univerziteta u Banjaluci da prihvati podobnost kandidata **mr.sci.dr Šefkije Balića** i predloženu temu te odobri nastavak izrade doktorske disertacije pod naslovom **„UTICAJ KORELACIJE HEMOGLOBINA HbA1c I FAKTORA RIZIKA NA RAZVOJ OKLUZIVNE BOLESTI ARTERIJA DONJIH EKSTREMITETA KOD PACIJENATA SA DM TIP 2“**

- a) Кратка оцјена о научним и стручним квалификацијама кандидата тј. о његовим способностима да приступи изради дисертације;
- б) Научна или практична оправданост предложених истраживања и резултати који се могу очекивати;
- в) Мишљење о предложеној методи истраживања;
- г) Уколико комисија сматра да кандидат не посједује одговарајуће научне и стручне квалификације, да неке претпоставке кандидата у вези пријављене дисертације нису тачне или је предложен метод рада неадекватан, исти треба детаљно образложити.
- д) Приједлог са образложеном оцјеном о подобности теме и кандидата (Обавезно написати оцјену да ли су тема и кандидат подобни или не)

#### ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

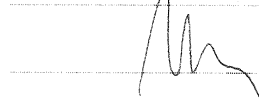
1. Prof.dr sc. Duško Vulić



2. Prof. dr sc. Mirza Dilić



3. Prof. dr sc. Aleksandar Lazarević



ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извјештај образложење, односно разлоге због којих не жели да потпише извјештај.