



ИЗВЈЕШТАЈ

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

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовео комисију: Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 02.11.2016

Број одлуке: 18/3.764/2016

Састав комисије:

1.	Проф. др Душко Вулић	ванредни професор	Медицина, ужа научна област Интерна 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 Поповић-Пејичић Сњежана	редовни професор	Медицина, ужа научна област Интерна медицина
	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
3.	Проф. др Митровић Милена	ванредни професор	Медицина, ужа научна област Интерна медицина
	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

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Габријела (Миленко) Малешевић
2. Датум рођења: 19.09.1976 Мјесто и држава рођења: Бихаћ, Босна и Херцеговина

II.1 Основне студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Општа медицина

Звање: доктор медицине

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Биомедицинска истраживања

Звање: Магистар медицинских наука

Научна област: интерна медицина

Наслов завршног рада: Удруженост микроалбуминурије и задебљања интима и медије каротидних артерија као маркер исхемијске болести срца код обољелих од дијабетес меллитуса типа 2

II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: _____

Студијски програм: _____

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
1.	Малешевић Г, Поповић-Пејичић С, Солдат-Станковић В, Станковић С. Албуминурија и интима-медиа комплекс каротидних артерија као сурогат маркери атеросклерозе код пацијената са типом 2 дијабетеса. Биомедицинска истраживања 2016;7(1):27-32 (бр. страна 6) (Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>У овом раду аутори су показали да се клиничко процјењивање атеросклеротских компликација у типу 2 <i>диабетес меллитуса (ДМ)</i> може изводити откривањем субклиничких облика атеросклерозе примјеном неинвазивних дијагностичких метода. Сурогат маркери субклиничке атеросклерозе су интима медиа комплекс (<i>ИМК</i>) каротидних артерија и албуминурија. Циљ рада је био да се анализира повезаност присуства албуминурије и дебљине <i>ИМК</i> каротидних артерија са нијемом исхемијом миокарда код пацијената са типом 2 <i>ДМ</i>. Истраживање је обухватило 62 испитаника обољела од типа 2 <i>ДМ</i> без историје о присутности кардиоваскуларних болести (<i>КВБ</i>), старосне доби 40-70 година. Испитаницима је урађена ергометрија и на основу добијених резултата о присутности исхемијске болести срца (<i>ИБС</i>) подијељени су у двије групе. Прву групу је сачињавало 25 испитаника којима је доказана <i>ИБС</i>, а другу групу 37 испитаника без <i>ИБС</i>. Испитаницима је ултразвучно измјерена дебљина <i>ИМК</i> каротидних артерија и одређен албумин у 24-часовном урину, те су добијене вриједности упоређене са резултатима ергометријског тестирања у обе групе. Добијени су следећи резултати: Пацијенти са <i>ИБС</i> су били старији, са дужим трајањем дијабетеса, дислипидемијом и вишим вриједностима <i>ХбА1ц</i> у односу на групу без <i>ИБС</i> ($n<0,05$). Утврђена је статистички значајно већа вриједност дебљине <i>ИМК</i> каротидних артерија у групи испитаника са <i>ИБС</i> ($1,08\pm 0,17$ мм) у односу на испитанике без <i>ИБС</i> ($0,78\pm 0,17$ мм) ($n<0,001$). У групи испитаника са <i>ИБС</i>, албуминурија је била присутна код 22 испитаника, док је код испитаника без <i>ИБС</i>, албуминурија била присутна код 9 испитаника, што је статистички значајно више у групи испитаника са <i>ИБС</i> у односу на контролну групу ($n<0,001$). Аутори су закључили да пацијенти са повећаном дебљином <i>ИМК</i> каротидних артерија и присутном албуминуријом имају већи ризик од настанка <i>ИБС</i>.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> <u>ДА</u> НЕ ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Солдат-Станковић В, Станковић С, Поповић-Пејичић С, Малешевић Г. Инсулинска резистенција, системска инфламација и атерогени фактори ризика код болесника са коронарном болешћу и различитим хипергликемијским статусом. Биомедицинска истраживања 2016;7(2):90-97 (бр. страна 8) (Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>У овом раду аутори су се бавили проблемом недијагностиковане хипергликемије, честе код болесника са коронарном болешћу, а која је водећи узрок смртности код обољелих од типа 2 дијабетеса (<i>T2DM</i>). Недовољно је позната повезаност блажих хипергликемијских стања, као што је преддијабетес са коронарном болешћу. Циљ ове студије био је упоредити кардиометаболички профил ризика и коронарне лезије код болесника са различитим поремећајима толеранције на глукозу подвргнутих коронарној ангиографији. Код 106 болесника са ангиографски дијагностикованом коронарном болешћу, евалуиран је гликемијски статус помоћу теста оралног оптерећења глукозом (<i>ОГТТ</i>) на основу којег су класификовани у групе са нормогликемијом (<i>НГТ</i>), преддијабетесом (<i>ИГФ/ИГТ</i>) и дијабетесом типа 2 (<i>T2DM</i>). Код свих је урађено мјерење тјелесне тежине (<i>ТТ</i>), обима струка (<i>ОС</i>), израчунат индекс тјелесне масе (<i>БМИ</i>), одређени липиди, индекс инсулинске резистенције <i>ХОМА</i>, инсулин, <i>хсЦРП</i>, албумин у урину, број сигнификантних коронарних лезија (стеноза > 50%). Од 106 испитаних болесника са коронарном болешћу 32,1% имало је новооткривени <i>T2DM</i>, 35,8% преддијабетес и 32,1% нормалну толеранцију глукозе. Није било разлика између три групе коронарних болесника у односу на пол, пушачки статус, тјелесну масу, присуство хипертензије и хередитет коронарне болести. Пацијенти са <i>T2DM</i> у односу на пацијенте са нормогликемијом су били старији ($n=0,036$), имали већи обим струка ($n=0,028$), <i>БМИ</i> ($n=0,045$) и <i>ХОМА-ИР</i> ($n=0,001$). Вриједности укупног холестерола, <i>ЛДЛ</i>, <i>ХДЛ</i> и триглицерида, <i>хсЦРП</i>, албуминурије се нису разликовале између група. Није нађена разлика у учесталости једносудовне, двосудовне, тро и више судовне болести. На основу овога аутори су закључили да постоји висока учесталост дијабетеса и преддијабетеса у популацији пацијената са стабилном хроничном коронарном болешћу. Такође, нађена је повезаност гојазности, нарочито централне, старости и инсулинске резистенције са <i>T2DM</i>, што потврђује улогу ових фактора у настанку болести.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> <u>ДА</u> НЕ ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Поповић-Пејичић С, Солдат-Станковић В, Малешевић Г, Дуновић С. The effect of functional insulin therapy in glycaemic parameters in type 1 Diabetes Mellitus. Curr Top Neurol Psych Relat Discip. 2011;Vol 19, No 2 :7-14. 2011;Вол 19, Но 2 :7-14(бр.страна 8) (оригинални научни рад у научном часопису међународног значаја)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i> Кратак опис садржине: У овом раду су аутори указали на значај едукације пацијената са дијабетесом која је од суштинског значаја у сваком програму, јер има важну улогу у стварању у стварању активне улоге пацијената у лијечењу дијабетеса типа 1. Терапеутски образовни програми треба да буду структурисани, узимајући у обзир терапеутске шеме и треба да буду прилагођени пацијентима, а да истовремено показују своју ефикасност. Ова студија је дизајнирана за процјену гликорегулације цјенећ гликолизирани хемоглобин и профиле гликемије прије и након структурисане едукације у типу 1 дијабетеса код пацијената. Студија је била проспективна и примјенљиван је Дизелдорфски модел интерактивне едукације и примјене функционалне инсулинске терапије код обољелих од дијабетеса типа 1 у трајању од 5 дана. Истраживање је проведено на Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма. Образовни програм је спроведен у 7 група од 6 пацијената. Анализирано је 42 пацијента оболјела од дијабетеса тип 1 средња животна доб 32,7 година, 28 жена и 14 мушкараца. Сви испитаници су испунили тест прије и након едукације (40 питања). Код испитаника је анализиран дневни гликемијски профил у 6 тачака (7, 9, 13, 15, 18, 20 часова); Укупна дневна инсулина, и ХБА1ц на почетку те након 3, 6, 9 и 12 мјесеци након едукације. На крају едукације резултати су показали значајно смањење концентрације глукозе у крви мјерени у свакодневном профилу првог и петог дана едукације (10,4-11,9- 9,5- 8,8- 8,5- 8, 7 ммол / л: 7,3-8,4- 8,3- 7,0- 6,8-7,3 ммол / л)</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> <u>ДА</u> НЕ ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Малешевић Г, Поповић-Пејичић С, Солдат-Станковић В. Анализа повезаности присуства микроалбинурије и исхемијске болести срца у пацијената са типом 2 дијабетеса. Осми међународни конгрес „Екологија, здравље, рад, спорт“. Зборник радова 2016:239-243 (бр. страна 5) (Оригинални научни рад на научном скупу међународног значаја, штампан у цјелини)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i> У овом раду аутори су указали на то да обољели од дијабетес мелитуса (ДМ) тип 2 код којих је присутна микроалбинурија (МцА) имају четири пута већи ризик од изненадне смрти узроковане кардиоваскуларном болешћу. Сматра се да ће око 50% болесника са перзистентном микроалбинуријом умријети од кардиоваскуларне болести (КВБ) прије него од хроничне бубрежне инсуфицијенције. Циљ рада је био да се докаже повезаност присуства микроалбинурије и исхемијске болести срца (ИБС) код обољелих од ДМ тип 2, без претходне историје КВБ. Истраживање је обухватило 62 испитаника оболјела од дијабетеса тип 2, без претходне историје о присутности кардиоваскуларних обољења, доби 40-70 година старости. Испитаници су на основу присутности микроалбинурије подијељени у двије групе: прву групу су чинили 31 испитаник са микроалбинуријом, а другу 31 болесник са нормоалбинуријом. Присуство ИБС код испитаника процењивано</p>		

је ергометријским тестирањем, те су добијени резултате упоређени са обе групе. Пацијенти са присутном микроалбуминуријом били су старији и са дужим трајањем дијабетеса у односу на пацијенте са нормоалбуминуријом ($n < 0,05$). Вриједности $HbA1c$ биле су статистички значајно веће код пацијената са микроалбуминуријом у односу на контролну групу ($n < 0,05$). Резултати ергометријског тестирања показали су да је присуство ИБС било статистички значајно веће у групи испитаника са микроалбуминуријом у односу на групу испитаника са нормоалбуминуријом ($n < 0,001$). Код обољелих од ДМ тип 2 повећана је инциденца КВБ. Рано идентификовање фактора ризика за настанак КВБ код особа са дијабетесом тип 2 омогућава правовремену примјену адекватне терапије те смањује стопе морбидитета и морталитета.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Синиша Станковић, Габријела Малешевић, Милан Скробић. Перфузиона сцинтиграфија миокарда у процјени систолне функције лијеве коморе болесника са дијабетесом тип 2. Осми конгрес екологија, здравље, рад, спорт ; Бања Лука 2016; Зборник радова 378-383 (бр. страна 5). (оригинални научни рад на научном скупу међународног значаја штампан у цјелини)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>У овом раду аутори су указали на то да перфузиона сцинтиграфија миокарда неинвазивна дијагностичка метода , која се може користити за процјену систолне функције лијеве коморе. Ово је посебно важно код обољелих од дијабетеса јер су код њих симптоми често одсутни или атипични. Истраживање је обухватило 50 болесника са дијабетес меллитусом тип 2 и контролну групу од 50 болесника без дијабетеса. Свим болесницима су узети подаци везани за доб, пол и врсту антидијабетичке терапије и урађена им је перфузиона сцинтиграфија миокарда са ^{99m}Tc хексаметилпропиленамином трисетаминијумом и одређена је ејакциона фракција. Проведеном анализом нису уочене разлике везане за доб и пол испитиваних група, Ејакциона фракција код испитаника са дијабетесом ($51,04 \pm 14,96\%$) је била нижа у односу на испитанике контролне скупине ($61,82 \pm 10,17\%$) ($p = 0,002$). Није нађена битна разлика у висини ејакционе фракције између испитаника са дијабетесом на инсулиноу ($47 \pm 14,05$) и на оралним антидијабетичким лековима ($54,73 \pm 15,08$) ($p = 0,069$). Перфузионом сцинтиграфијом миокарда су добијени значајни подаци о систолној функцији лијеве коморе и уочено је да испитаници са дијабетесом имају нижу ејакциону фракцију у односу на испитанике без дијабетеса , а да врста антидијабетичке терапије нема значајан утицај на њену вриједност код испитаника са дијабетесом.</p>		
<p>Рад припада проблематици докторске дисертације: <u>ДА</u> НЕ ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	Солдат Станковић В, Станковић С, Малешевић Г, Поповић-Пејичић С, Бојић М. Перфузиона сцинтиграфија миокарда у дијагностици коронарне болести у дијабетесу. Зборник радова 8 радионице дијабетесу и компликацијама, Копенхаген, Национална и универзитетска библиотека Босне и Херцеговине, Сарајево, 2014 ; 128-136 (бр. страна 8); (рад у зборнику радова са националног стручног скупа)	

Кратак опис садржине: Код обољелих од дијабетеса ергометријско тестирање у дијагностици коронарне болести има бројна ограничења због смањене толеранције напора, немогућности постизања субмаксималне фреквенце, одсуство бола и бројних коморбидитета. Перфузиона сцинтиграфија миокарда (ПСМ) је високо сензитивна и специфична, ријетко контраиндикована те стога честа метода изора. Циљ рада: анализирати резултата ПСМ код пацијената са недијагностичком ергометријом. Методе: анализирани су резултати ПМС урађени у периоду март-децембар 2012 код 36 обољелих од дијабетеса типа 2 (40-76, средње старости 63,1 годину: 44% жена и 53,66% мушкараца) и 38 особа без дијабетеса (40-75, средње старости 63,7 година: 20,08% жена и 76,9% мушкараца). Резултати ПСМ су поређени са налазом ергометрије, класификовани као негативни, неодређени и контраиндиковани/прекинути из било ког разлога. Подаци су статистички обрађени. Резултати: у групи болесника са дијабетесом позитиван налаз ПСМ је имало 25 (69%) пацијената, негативан 9 (25%), а два (5,6%) неодређен. У другој групи позитиван налаз ПСМ је имало 18 (47%), а негативан 20 (52,6%) болесника. У групи болесника са дијабетесом који имају позитиван налаз ПСМ је статистички значајно највећи број болесника са прекинутом ергометријом ($\chi=13,000$, $p < 0.005$). У обје групе код болесника са позитивним налазом ПСМ не постоји статистички значајна разлика у фреквенци пацијената са различитим резултатима ергометрије ($\chi=0,069$, $p < 0,966$). Значајно је мањи број неодређених налаза ПСМ ($p < 0.005$) у односу на ергометрију. Закључак: Перфузиона сцинтиграфија миокарда је супериорна дијагностичка метода у поређењу са ергометријом код пацијената са дијабетесом.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
7.	Сњежана Поповић -Пејичић, Добрила Родић, Бојана Радошевић, Драгомир Берић, Марија Бургић-Радмановић, Габријела Малешевић, Северин Дуновић. Значај примјене кардиоваскуларних тестова у дијагностици дијабетесне кардиоваскуларне аутономне неуропатије. Трећи међународни конгрес "Екологија, здравље, рад и спорт" Бања Лука 2009; Зборник радова 94-104 (бр. страна 10) (оригинални научни рад на научном скупу међународног значаја штампан у цјелини)	

Кратак опис садржине: Хроничне васкуларне компликације су најчешћи узрок смрти и инвалидности обољелих од шећерне болести, а чему највише доприносе хроничне компликације од ане кардиоваскуларног система. Дијабетесна кардиоваскуларна аутономна неуропатија (ЦАН) представља хроничну компликацију шећерне болести која често протиче асимптоматски, а праћена је великим морталитетом, што захтијева рану детекцију. Циљ рада је био да се утврди: могућност ране дијагностике ЦАН примјеном кардиоваскуларних динамских тестова; дијагностички значај појединих кардиоваскуларних тестова. У раду је обрађено 90 испитаника и то: 30 обољелих са

дијабетесом тип 1, 30 обољелих са дијабетесом тип 2 и 30 здравих испитаника без примарне срчане болести и дијабетеса. Функција аутономног нервног система је испитивана примјеном 5 тестова за кардиоваскуларне рефлексе, којима је процјењена реакција на разне стимулусе срчане фреквенције (Валсалва маневар, тест дубоког дисања, тест устајања из лежећег положаја,) или крвног притиска (тест ортостатске хипотензије и Ханд грип тест). За извођење тестова се користио : сфигмоманометар, ЕКГ апарат, анероид манометар и ручни динамометар. Резултати су показали да је најчешћи патолошки тест у типу 1 (71,4%, $p < 0.001$) и типу 2 (83,3%, $p < 0.001$) дијабетеса био тест устајања из лежећег положаја, а потом слиједи тест дубоког дисања – у типу 1 (66,7%, $p < 0.001$) и типу 2 (80,0%, $p < 0.001$) дијабетеса. Валсалва маневар, тест ортостатске хипотензије и Ханд грип тест су били патолошки у 33,3% болесника са аутономном неуропатијом у типу 1 дијабетеса, а у типу 2 (46,7%, 13,3% и 20,0%). Кардиоваскуларни тестови омогућују рану детекцију присуства ЦАН и објективну процјену кардиоваскуларне функције, те имају велики прогностички, дијагностички и терапијски значај. Тест устајања из лежећег положаја и тест дубоког дисања су били најчешће патолошки у болесника са ЦАН, те имају највећу дијагностичку вриједност. Кардиоваскуларне тестове треба прихватити као златни стандард у дијагностици ЦАН и уврстити их у свакодневну клиничку праксу. Правилна интерпретација тестова омогућује категоризацију степена изражености оштећења аутономног нервног система, што је од великог значаја за даље лијечење и праћење ових болесника.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
8.	Поповић-Пејичић, Бургић-Радмановић М, Солдат-Станковић В, Малешевић Г. Утицај депресије на метаболичку контролу дијабетеса. Други конгрес доктора медицине Републике Српске, Бања Врућица, Теслић, 2011 Зборник радова : 13-17(бр. страница 5) (оригинални научни рад на научном скупу међународног значаја штампан у цјелини	

Кратак опис садржине: Депресија се често јавља као коморбидни конкомитатнтни поремећај обољелих од дијабетес меллитуса повезана је са лошим квалитетом зивота, компликујући ток и исход болести, продужавајући лијечење и убрзавајући дијабетесне компликације. Депресија код обољелих од дијабетес меллитуса повезана је са лошим квалитетом живота, неадекватним придржавањем дијеталног начина исхране и медикаментне терапије. Циљ рада је био да се у групи обољелих од дијабетес меллитуса тип 1 утврди: присуство депресије и њен утицај на степен метаболичке контроле болести, као и утицај структурисане едукације на ниво знања и вриједности Хба1ц. Испитивањем је обухваћено 38 особа са дијабетес меллитусом тип 1, просјечна старост 32,7 година, 27 жена и 11 мушкараца . У процјени депресивности кориштена је Зунгова самопроцјењујуца скала депресивности, те упитник о социодемографским подацима. Примјењен је интерактивни програм едукације :структурисана терапија и програм учења Дизелдорф

модел током 5 дана, који се проводио у дневној болници Клинике за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клиничког центра Бања Лука. Свим болесницима је одређен Хба1ц на почетку едукације и на контролним прегледима након 3,6,9,12 мјесеци. На основу Зунгове самопроцјењујуће скале депресивности клинички значајан ниво депресије имало је 20 испитаника (52,6%), блажу депресивну симптоматологију имало је 16 испитаника (42,1%), а без депресије је било двоје испитаника (5,2%). У групи депресивних дијабетеичара незадовољавајућу гликорегулацију имало је 65% испитаника. Након проведене едукације вриједности Хба1ц су смањене за 1,8%, након 6 мјесеци, а након 12 мјесеци за 1,2% у односу на поћетну вриједност ($p < 0.005$). Присутност депресије има тенденцију предикције лоше метаболичке контроле дијабетеса. Структурисани програм едукације је ефикасан у побољшању контроле гликемије код обољелих са дијабетес меллитусом тип 1 и мотивиће болеснике за постизање боље контроле гликемије.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
9.	Лакић Љ, Грбић А, Ковачевић М, Радошевић Б, Малешевић Г. Дијабетес мелитус и старије животно доба. Зборник радова Другог међународног конгреса „Екологија, здравље, рад, спорт“, Бања Лука 2008; 346-355. (бр. страна 9); (оригинални научни рад на научном скупу међународног значаја штампан у цјелини).	

Кратак опис садржине: Дијабетес мелитус је хронична болест од које се у свијету лијечи преко 230 милиона људи. Дијабетес мелитус тип 2 се јавља у особа изнад 40 године живота. Циљ нашег истраживања је био да се опишу и истакну битни моменти у превенцији, праћењу и лијечењу дијабетес мелитуса код старијих особа. Нашим испитивањем је обухваћено 146 пацијената лијечених од шећерне болести и њеним компликацијама, старосне доби од 65 година и више. Код старијих особа чешће се јавља малаксалост, вртоглавица, умор, несигурност при ходу, него типични симптоми везани за ову болест. “Окидачи“ за поремећај гликорегулације најчешће су били акутна инфекција са високом фебрилношћу, мождани удар, инфаркт миокарда и стрес. Вриједности гликемије су биле водећи фактор за постављање дијагнозе. Гликемија изнад 7 ммол/л означавала нам је болест. Гликозурија није поуздан индикатор јер се због повишеног прага бубрежне толеранције у старости глукоза не појављује у мокраћи ни код гликемије изнад 12 ммол/л. Потребно је акценат ставити на превенцију шећерне болести, правовременом и квалитетном лијечењу и спречавању компликација. Потенцијалне опасности су велике због великог броја гојазних, мале физичке активности, дужине живота и све веће генетске пенетрације код обољелих. Дијабетес мелитус као здравствени проблем код старијих особа има значајно мјесто.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
10.	Лакић Љ, Грбић А, Радошевић Б, Малешевић Г. Диабетес меллитус са компликацијама. Зборник радова са Другог међународног конгреса "Екологија, здравље, рад, спорт," Бања Лука 2008. 355-359 (бр. страна 5); (стручни рад на научном скупу међународног значаја штампан у цјелини)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>Шећерна болест је ендокрина болест савременог свијета, која је данас актуелнија него икад, а налази се у експанзији, што се донекле објашњава продужењем животног вијека људи и условима обилне и неквалитетне исхране. Циљ овог рада је био да се на основу анализе појаве хроничних компликација утврди њихова учесталост, као и однос учесталости тип 1 и тип 2 дијабетеса. Испитивањем 207 пацијаната који имају дијабетес више од десет година налазимо да је учесталост мушког и женског пола иста (47%:53%). Већина испитаника имала је једну или више хроничних компликација. Дијабетесну ретинопатију смо нашли код 84% испитаних, полинеуропатију код 95,5%, а нефропатију код 41% испитаника. Ангина пекторис је била заступљена у 68,12% а високи крвни притисак у 66,7% случајева. Цереброваскуларни инсульт се јавио у 11% испитаних. Гангренозне појаве у доњим екстремитетима су заступљене у 9,66% испитаника. Све ове компликације су у корелацији са дужином трајања болести, степеном контроле и типом дијабетес меллитуса. Најбољи начин превенције компликација је добра метаболичка контрола болести.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> <u>ДА</u> НЕ ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
11.	Милена Бркић, Светлана Вујовић, Маја Франиц Иванишевић, Миомира Ивовић, Милина Танчић Гајиц, Љиљана Марина, Марија Барац, Бранко Барац, Александар Дјого, Габријела Малесевић, Дамир Франиц Тхе The Influence of Progesterone Gel Therapy in the Treatment of Fibrocystic Breast Disease of Open Journal of Obstetrics and Gynecology (OJOG). 2016; Vol.6 No.5: 334-341 (бр. страна 7); (оригинални научни рад у научном часопису међународног значаја)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i> У овом раду аутори су указали на утицај терапије прогестеронм на однос нивоа естрадиола према прогестерону и промјенама током лутеалне фазе, и његове утицаје на масталгију и цистие, унутар фиброцистичне болест дојке (ФБД). У истраживању су били укључене педесет жена са ФБД. Информације везане за масталгија и мастодинју су проверени са упитником. Свим испитаницима је урађен естрадиол чија је концентрација провјерена прије и током терапије на 21. и 24. дана циклуса, ултразвучно се мјерила величина и број цисти прије и током терапије. Након статистичке обраде добили смо резултате нашег истраживања који су показали да је дошло је до смањења односа естрадиол/прогестерона током терапије у поређењу на однос прије третмана $<0,01$, као и смањење ниво естрадиола мјереног 24. Дану циклуса током терапије у односу на естрадиол истог дана менструалног циклуса прије терапије ($p = 0.164$). Дошло је до</p>		

повећања нивоа прогестерона мјереног 24. дан, наспрам, 24. дан прије терапије ($p < 0,001$). Током терапије, утврђено је смањење бола и напетости ($p < 0,001$), као и број и величину цисте ($p < 0,001$). Масталгија и мастодинија су значајно смањене током локалне терапије прогестеронским геломм, такође је био значајно мањи број и величину циста у пацијената са фиброцистичном болести дојке.
<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
12.	Станковић С, Солдат-Станковић В, Малешевећ Г, Скробић М, Микач Г, Рајковача З. Радиоактивни јод у лијечењу папиларног карцинома штитне жлијезде са плућним метастазама. Респиратио 2016;6(1-2):260-264 (бр. страна 5) (Приказ случаја у научном часопису националног значаја)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>У овом раду аутори су указали на значај радиоактивног јода (^{131}I), који се примјењује као терапијски радионуклид у лијечењу добро диферентованих карцинома штитне жлијезде, али и као радиофармак који омогућава сцинтиграфску детекцију и праћење туморских промјена овог типа, првенствено метастаза. Карциноми штитне жлијезде су најчешћи ендокрини тумори, од којих се папиларни карцином (ПТЦ) јавља у 80% случајева. Углавном метастазира у регионалне лимфне чворове. Плућа и кости представљају најчешћа мјеста за појаву удаљених метастаза. Плућне метастазе овог тумора често накупљају ^{131}I, те се стога могу успјешно лијечити са овим радионуклидом. Већини болесника са плућним метастазама се дају понављане дозе ^{131}I, све док оне показују авидитет за њим. Приказан је случај 70-годишње болеснице, којој је након тироидектомије постављена дијагноза папиларног карцинома са плућним метастазама без захваћености регионалних лимфних чворова. Вриједност тиреоглобулина (Tg) у серуму била је 549,8 ng/ml. Болесница је у периоду нешто мањем од 3 године лијечена са три терапијске дозе ^{131}I. Након треће терапијске дозе Tg је износио 0,814 ng/ml, а сцинтиграфски верификоване плућне метастазе након прве терапијске дозе су након треће терапијске дозе готово потпуно ишчезле. Иако се већина болесника са папиларним карциномом штитне жлијезде може успјешно лијечити, укључујући и оне са плућним метастазама, то умногоме зависи од биолошког понашања самог тумора. Упркос узрапредовалој болести и старијој животној доби, ова болесница је показала изузетан терапијски одговор и готово потпуну резолуцију плућних метастаза, у првом реду захваљујући авидности тумора за ^{131}I.</p>		
<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО		

Да ли кандидат испуњава услове?

ДА

НЕ

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРА

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Проф. др Сњежана Поповић-Пејичић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци.

Рођена је 01.10.1956. г. у Бањој Луци. 1980. г. завршила Медицински факултет у Сарајеву, а 1997. г. у Бањој Луци одбранила магистарски рад под називом "Функција осовине хипофиза-штитњача и старење". Докторску дисертацију под називом "Карактеристике аутономне неуропатије кардиоваскуларног система у зависности од типа шећерне болести" одбранила 1999. г. у Бањој Луци. Од 2011. г. је у звању редовног професора на Медицинском факултету у Бањој Луци на Катери за интерну медицину, а од 2013. г. је Шеф Катедре за интерну медицину. Запослена је у УКЦ Републике Српске Бања Лука на Клиници за унутрашње болести на мјесту специјалиста интерне медицине- субспецијалиста ендокринолога. Од 2006. г. је национални координатор за борбу против шећерне болести Министарства здравља и социјалне заштите у Влади Републике Српске. Предсједник је Удружења ендокринолога и дијабетолога Републике Српске. Аутор је и коаутор већег броја научних и стручних радова.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Поповић-Пејичић С, Солдат Станковић В. Metformin – a new perspective an old antidiabetic drug. Cardiovascular Endocrinology 2015;4:17-21
2.	С Поповић-Пејичић „ Аутономна неуропатија кардиоваскуларног система и шећерна болест“. Народна библиотека Србије-Београд, Задужбина Андрејевић, Београд 2005, Библиотека Посебна издања. (Вг.strana 101)
3.	Радођевић Б., Букара Радужковић Г., Милјковић В., Пејичић С., Братина Н., Бателлино Т. The incidence of type 1 diabetes in Republic of Srpska (Bosnia and Herzegovina) and Slovenia in the period 1998-2010. Pediatric Diabetes 2013;14:273-279
4.	Поповић-Пејичић С. Улога дијабетесне кардиоваскуларне аутономне неуропатије у патогенези дијабетесне кардиомиопатије и коронарне болести. Скрипта Медица , Бања Лука 2008;39 (1):1-8
5.	Поповић-Пејичић С., Солдат Станковић В, Малешевић Г., Дуновић С. The effect of functional insulin therapy in glycaemic parameters in type I Diabetes Mellitus. Curr Top Neurol Psych Relat Discip. 2011;19(2):7-14
6.	Рисовић И, Поповић Пејичић С. Renal Function in Diabetes Mellitus. Curr Top Neurol Psych Relat Discip 2011;19(2):24-28
7.	Поповић-Пејичић С, Бургић-Радмановић М, Родић Д. Значај когнитивно-бихејвиоралне терапије у третману гојазности. Актуелности из неурологије, психијатрије и граничних подручја, Нови Сад, 2005;13(1-2):21-27
8.	С. Пејичић, Љ. Тодоровић-Ћилас, М Милановић. Characteristics of Autonomic Neuropathy of Cardiovascular System depending on the Type of Diabetes. Obesity reviews, volume 6, supplement 1: 179-182, 2005
9.	Поповић-Пејичић С, Дуновић С. Утицај аутономне дисфункције на кардиоваскуларну функцију код обољелих са дијабетес мелитусом типа 2. Други конгрес доктора медицине Републике Српске, Бања Врућица, Теслић, 2011; Зборник радова: 19-24.

10.	Петровић В, Тешановић Г, Вулић Д, Станивук Љ, Поповић-Пејичић С. Учесталост метаболичког синдрома код особа са абдоминалном гојазношћу и његова повезаност са кардиоваскуларним обољењима. Скрипта Медица 2007;38(1):19-23
11.	Поповић-Пејичић S., Бургић Радмановић М. Significance of Cognitive-Behavioral Therapy in the Treatment of Obesity. International Journal of Obesity, Vol. 31 Supplement 1, S 168-170 , May 2007
12.	Снјежана Поповић-Пејичиће. Улога дијабетесне кардиоваскуларне аутономне неуропатије у патогенези дијабетесне кардиомиопатије и коронарне болести. (The role of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in pathogenesis of diabetic cardiomyopathy and coronary disease) Scripta Medica 2008; 39 (1) :1-8
13.	Снјежана Поповић-Пејичиће, Светлана Столислављевић-Шатара, Гордана Тешановић, Гордана Букара-Радујковић, Косана Станетић, Блаженко Вуковић . Болести жлијезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма.-Дијабетес меллитуц, Клинички водич за примарну здравствену заштиту. Министарство здравља и социјалне заштите Републике Српске 2010, (број страна 66)

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

ИВ.1 Формулација назива тезе (наслова)

Значај маркера хроничне инфламације ниског степена у детекцији субклиничке атеросклерозе код обољелих од дијабетес мелитуса типа 2

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

ИВ.2 Предмет истраживања

Многобројна научна истраживања нису још увијек у потпуности дала одговор на питања о потреби скрининга на присуство ИБС код асимптоматских Т2ДМ пацијената. Скрининг за детекцију субклиничке атеросклерозе и исхемијске болести срца у асимптоматских дијабетичара је предмет значајне контраверзе и не постоје још увијек јасне смјернице и препоруке. Предмет истраживања је испитивање удружености маркера хроничне инфламације ниског степена ИЛ-6 и хс-ЦРП-а и дебљине ИМК каротидних артерија у детекцији субклиничке атеросклерозе и нијеме исхемије миокарда код обољелих од дијабетес мелитуса типа 2 без предходне историје и симптома кардиоваскуларних обољења.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

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

На основу изабране литературе, издвојићемо неколико новијих истраживања из области предмета истраживања ове дисертације: *Mei-Fang Li, Cui-Chun Zhao, Ting-Ting Li et al. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes*; *Dongfang Su, Zhongxia Li, Xinrui Li et al. Association between Serum Interleukin-6 Concentration and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease*; *B. T. Baune, M. Rothermundt, K. H. Ladwig, C. Meisinger, and K. Berger. Systemic inflammation (interleukin 6) predicts allcause mortality in men: results from a 9-year follow-up of the MEMO study*; *Systemic inflammation (interleukin 6) predicts allcause mortality in men: results from a 9-year follow-up of the MEMO study*; *López-Cuenca Á, Manzano-Fernández S, Lip GY, et al. Interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*; *Peters SA, Bots ML. Carotid intima-media thickness studies: Study design and data analysis*; *Hartman J, Frishman WH: Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy*; *Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Thorand B, Loewel H, Chambless L, Meisinger C, Schneider A, Martin S, Kolb H and Herder C. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002.*

Студија пресека *Mei-Fang Li* и сарадника показује да је атеросклероза динамичан процес са потенцијалом за регресију и прогресију и данас се сматра инфламаторном болешћу с обзиром на кључну улогу инфламације у свим стадијумима настанка и развоја атеросклерозног процеса. Сматра се да код обољелих од Т2ДМ аутономна дисфункција доводи до развоја нијемих епизода исхемије и нијемих инфаркта (1,2). Резултати скорашње студије *Dongfang Su* и сарадника су показале да је дисрегулација аутономног нервног система са повећањем симпатичке активности повезана са повишеним упалним маркерима као што су интерлеукин 6 (ИЛ-6) и високо сензитивни Ц реактивни протеин (хс-ЦРП). Доказано је да хронична упала ниског степена која подразумјева двоструко повећање ИЛ-6 и хс-ЦРП убрзава атеросклерозу и кардиоваскуларне компликације као главне узроке морбидитета и морталитета код обољелих од Т2ДМ, такође резултати истраживања су доказали да повезаност повећаног нивоа ИЛ-6 и нивоа хс-ЦРП-а са традиционалним КВ факторима ризика. С обзиром да је атеросклероза у основи обољење које одликује хронична артеријска инфламација, ниво хс-ЦРП-а и ИЛ-6 би могао одражавати тежину атеросклерозе, као и ризик за развој будућих кардиоваскуларних догађаја код обољелих од Т2ДМ (3).

АЦЦФ / АХА смјернице за процјену кардиоваскуларног ризика у асимптоматских одраслих нису дале јасне смернице у скринингу субклиничке атеросклерозе у дијабетичара са асимптоматском исхемијском болешћу те је то предмет значајне контроверзе. С обзиром да преваленца нијеме исхемије миокарда код дијабетичке популације варира у распону од 12% до скоро 57% у различитим истраживањима, ова

висока варијабилност указује на тешкоће у процјени исплативости скрининга и на потребу да се дефинише степен кардиоваскуларног ризика у пацијената са Т2ДМ са асимптоматском ИБС, који би могли да имају корист од скрининга (4).

У студији *M. Madjid* и сарадника доказано је мултифакторијално проупално дејство ИЛ6 његове улоге у предикцији кардиоваскуларних догађаја током периода праћења. Да ли се ИЛ-6 може номинovati као маркер за детекцију атеросклерозе захтјева додатна испитивања (2,13,19).

Резултати проспективне епидемиолошке *EPIC-Norfolk* студије је показали су да код здравих испитаника серумски хс-ЦРП предвиђа смртност од инфаркта миокарда, периферну васкуларну болест, конгестивну срчану инсуфицијенцију, мождани удар и аритмије, укључујући и изненадне срчане смрти (25).

Закључак АРИЦ студије је био да је код испитаника који су имали повећане вриједности дебљине ИМК каротидних артерија повећан и ризик (прилагођен за доб и пол) од инфаркта миокарда или можданог удара. Резултати метаанализе *Danaei G* и сарадника су показали да је задебљање ИМК каротидних артерија јак предиктор кардиоваскуларних догађаја као и традиционални фактори ризика. Чак и након усклађивања традиционалних фактора ризика, повећана дебљина ИМК била је повезана са кардиоваскуларним догађајима (27). Резултати велике *Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study* је показали су да је ризик од инфаркта миокарда повећан за 11% са сваком повећањем 0,1-мм ИМК каротидне артерије. Резултати *MONICA/KORA Augsburg* студије у току шестогодишњег праћења здравих мушкараца показали су повезаност хроничне инфламације ниског степена, преодминантно праћенм нивоим ИЛ-6 и хс-ЦРП-а са ризиком од будућих кардиоваскуларних догађаја, чак и након прилагодбе традиционалних фактора ризика настанка (31,32). Мада је у великим студијама доказана повезаност хроничне инфламације ниског степена и атеросклерозе, нема студија које су испитивале удружени налаз повећања фактора хроничне инфламације ниског степена (ИЛ-6 и хс-ЦРП) и повећане дебљине ИМК каротидних артерија као маркера субклиничке атеросклерозе и повећаног ризика од настанка ИБС код асимптоматских пацијената са Т2ДМ. Правовремено идентификовање ове групе оболјелих од Т2ДМ омогућило би рано провођење интервентних мјера у циљу успоравања прогресије ИБС, те на тај начин значајно смањило стопу морбидитета и морталитета. Очекује се да ће резултати овог истраживања dati значајан научни допринос и бити подстицај за даља истраживања.

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management JAMA. 2002;287:2570–2581.

2. Mei-Fang Li, Cui-Chun Zhao, Ting-Ting Li et al. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes; Cardiovasc Diabetol. 2016;15: 43.

3. Dongfang Su, Zhongxia Li, Xinrui Li et al. Association between Serum Interleukin-6 Concentration and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. Research Article 2013;47:1209-214

4. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on

- Practice Guidelines. Greenland P, Alpert JS, Beller GA. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:e50–e103.
5. American Diabetes Association, “Economic costs of diabetes in the US in 2007. *Diabetes Care*. 2008; 31:596–615
 6. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:1547–1555
 7. Jiang W, Velazquez EJ, Kuchibhatla M, et al. Effect of escitalopram on mental stress-induced myocardial ischemia: results of the REMIT trial. *JAMA* 2013; 309:2139.
 8. Schalkwijk C.G and Stehouwer C.D.A. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science*. 2005;109:143-159.
 9. Irace C, De Luca S, Shehaj E et al. Exenatide improves endothelial function assessed by flow mediated dilation technique in subjects with type 2 diabetes: results from an observational research. *Diab Vasc Dis Res*.2013;10: 72-77.
 10. C. Ling and L. Groop. Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes* 2009;58:2718–2725.
 11. R. M. Millis. Epigenetics and hypertension, *Current Hypertension Reports*. 2011;13: 21–28.
 12. M. Madjid, J.T. Willerson .Inflammatory markers in coronary heart disease *Br Med Bull*.2011; 100: 23–3
 13. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis . *Atherosclerosis* 2003; 169:203-214.
 14. T. Van Der Poll, M. Levi, C. E. Hack et al. Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *Journal of Experimental Medicine*. 1994;179:1253–1259.
 15. B. T. Baune, M. Rothermundt, K. H. Ladwig, C. Meisinger, and K. Berger. Systemic inflammation (interleukin 6) predicts all-cause mortality in men: results from a 9-year follow-up of the MEMO study. 2011; 2: 209–217.
 16. Ben-Yehuda O. High-sensitivity C-reactive protein in every chart? The use of biomarkers in individual patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2139–41.
 17. Biasucci LM, Koenig W, Mair J, et al. How to use C-reactive protein in acute coronary care. *Eur Heart J* 2013; 34:3687.
 18. Singh P, Hoffmann M, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:e302-e307.
 19. Ledue T.B, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clinical Chemistry*, 2003; 49: 1258-71.
 20. Differential associations between blood biomarkers of inflammation, oxidation, and lipid metabolism with varying forms of coronary atherosclerotic plaque as quantified by coronary CT angiography *Int J Cardiovasc Imaging*, 2012;28:183-192
 21. Kruth HS. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:483-488.
 22. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:437-445.
 23. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54(1):24-38.

24. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003;107:398-404.126.
25. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006;187:415–22.
26. López-Cuenca Á, Manzano-Fernández S, Lip GY, et al. Interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013; 66(3): 185-192
27. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, *et al*. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31-40.
28. Y. Irie, N. Katakami, H. Kaneto, et al. Maximum carotid intima-media thickness improves the prediction ability of coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012;2: 438–444.
29. Peters SA, Bots ML. Carotid intima-media thickness studies: Study design and data analysis. *J Stroke* 2013;15:38-48.
30. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W and Blann AD. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005;105: 526-32.
31. Hartman J, Frishman WH: Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev*. 2014; 22 (3): 147-51.
32. Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Thorand B, Loewel H, Chambless L, Meisinger C, Schneider A, Martin S, Kolb H and Herder C. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2745-51.
33. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Sakaguchi M, Mochizuki H and Kitagawa K. Association between interleukin-6 levels and first-ever cerebrovascular events in patients with vascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33: 400-5.
34. Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K, Balady GJ; on behalf of the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, and the Council on Cardiovascular Nursing. Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:3144–3161.
35. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovascular disease* 2004;18:346-349

IV.4 Циљеви истраживања

Код особа обољелих од Т2ДМ без ИБС и особа са нијемом ИБС утврдити:

1. Постојање разлике у нивоу ИЛ-6, хс-ЦРП-а и дебљини ИМК каротидних артерија
Корелацију ИЛ-6, хс-ЦРП-а и дебљине ИМК каротидних артерија са традиционалним кардиоваскуларним факторима ризика (пол, доб, дужина трајања дијабетеса, пушачки статус, стање гликорегулације, гојазност, дислипидемија)
2. Постојање корелације удруженог налаза повећеног нивоа ИЛ-6, хс-ЦРП-а и повећане дебљину ИМК каротидних артерија са појавом ИБС

Циљеви истраживања су одговарајући? ДА НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

1. Код пацијената са Т2ДМ и нијемом исхемијом миокарда повећана дебљина ИМК каротидних артерија је удружена са повишеним нивоом ИЛ-6 и хс-ЦРП-а.
2. Удружени налаз повећаног нивоа ИЛ-6, хс-ЦРП-а и повећане дебљине ИМК на заједничкој каротидној артерији је значајан маркер субклиничке атеросклерозе и параметар који указује на постојање исхемијске болести срца код особа са Т2ДМ без предходне историје КВБ.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане? ДА НЕ

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Постоје нејасноће и недостаци у постојећој литератури која процјењује повезаност хроничне упале ниског степена која подразумјева двоструко повећање ИЛ-6 и хс-ЦРП и убрзавање атеросклерозе и кардиоваскуларних компликација. Ниво хс-ЦРП-а и ИЛ-6 би на тај начин могао одражавати тежину атеросклерозе, као и ризик за развој будућих кардиоваскуларних догађаја. Рано формирање атеросклеротског плака, који представља само повећање дебљине ИМК каротидне артерије значајно је у детекцији субклиничких облика атеросклерозе. Повећана дебљина ИМК значајно повезана са повећаним ризиком од цереброваскуларне и коронарне болести, али и снажан предиктор будућих кардиоваскуларних догађаја. Скрининг за детекцију субклиничке атеросклерозе и исхемијске болести срца у асимптоматских дијабетичара је предмет значајне контроверзе и не постоје још увијек јасне смјернице. Према подацима доступним из литературе очекујемо да ће удружени налаз повећања фактора хроничне инфламације ниског степена (ИЛ-6 и хс-ЦРП) и повећане дебљине ИМК каротидних артерија представљати маркер постојања субклиничке атеросклерозе и тиме повећаног ризика од настанка ИБС код асимптоматских пацијената са Т2ДМ. Правовремено идентификовање ове групе обољелих од Т2ДМ омогућило би рано провођење интервентних мјера у циљу успоравања прогресије ИБС, те на тај начин значајно смањила стопу морбидитета и морталитета.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ

IV.7 План рада и временска динамика

Истраживање ће се провести у 5 фаза, а планирано је као проспективна клиничка студија:

Прва фаза: Информисање, одабир и укључивање испитаника у истраживање

Сви испитаници ће бити укључени у студију након редовног прегледа у амбуланти одјела ендокринологије или ендокринолошке обраде у хоспиталним условима Клинике за унутрашње болести УКЦ Републике Српске. Након детаљног информисања испитаника о циљевима и начину провођења истраживања у усменој и писменој форми, испитаници ће потписати сагласност за учествовање у истраживању. Истраживање ће бити проведено у складу са принципима Хелсиншке декларације. Редослијед укључивања у студију биће континуиран од почетка трајања студије до испуњења броја.

Друга фаза: Анамнеза и физикални преглед

Прије укључивања у истраживање код свих пацијената биће узета детаљна анамнеза са посебним освртом на доб, пол, пушачки статус клинички статус са посебним освртом на антропометријске параметре (тјелесна висина, тјелесна тежина, БМИ) и биће измјерен крвни притисак.

Трећа фаза: Биохемијске анализе

Биохемијски параметри биће одређивани у јутрањем узорку венске крви након преконоћног гладовања код свих пацијената; параметари гликорегулације (ХБА1Ц, дневни профил гликемије), липидни статус (укупни холестерол, ХДЛ, ЛДЛ, триглицериди), албумини у 24/х урину, фактори инфламације: хс-ЦРП и ИЛ-6.

Четвртафаза:Ергометријско тестирање и мјерење ИМТ каротидних артерија

Ергометријско тестирање ће се радити по стандардном Бруце-овом протоколу. На основу добијених резултата испитаници ће се подјелити у три групе: Прву групу испитаника ће сачињавати 50 особа обољелих од Т2ДМ без присуства исхемијске болести срца доказано одсуством симптома и негативним ергометријским тестом. Другу групу ће сачињавати 50 особа обољелих од Т2ДМ са присутном нијемом исхемијом срца без симптома и знакова ИБС, а са позитивним тестом оптерећења . Трећа група ће бити контролна група, коју ће сачињавати 50 здравих добровољаца, коју су одабрани по доби и полу, а на начин да одговарају испитиваној скупини.

Дебљина ИМК заједничке каротидне артерије ће се мјерити у лонгитудиналном скенирању на задњем зиду, унутар 10 мм проксимално булбусу каротидне артерије на подручју које је слободно од атеросклеротских плакова у ултразвучном кабинету Одјељења центра за дијабетес са ендокринологијом.

5. Пета фаза: Статистичка обрада података

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.8 Метод и узорак истраживања

Истраживање ће бити проведено на Клиници за унутрашње болести-Одјељење центра за дијабетес са ендокринологијому хоспитално и амбулантно у Универзитетском Клиничком центру Републике Српске. Истраживање ће бити проспективног карактера. Истраживањем ће бити обухваћено 150 испитаника доби од 40 до 70 година који ће бити подјељени у 3 групе.

Прву групу ће сачињавати 50 особа обољелих од Т2ДМ без присуства исхемијске болести срца (доказано одсуством симптома, уредним ЕКГ записом и негативним ергометријским тестом).

Другу групу ће сачињавати 50 особа обољелих од Т2ДМ са присутном нијемом исхемијом миокарда (без предходне историје, симптома и знакова КВБ, а којима је након ергометријског тестирања доказано присуство исхемијске болести срца)
Трећа група ће бити контролна група, коју ће сачињавати 50 здравих испитаника, добровољаца, коју су одабрани по доби и полу, а на начин да одговарају испитиваној скупини.

Критеријуми искључења ће бити предходна историја КВБ, предходно пребољели мождани удар, присуство периферне артеријске болести, хронична инфламација, малигно обољење, терапијска употреба глукокортикоида и нестероидних антиинфламаторних лијекова.

Код свих испитаника ће бити урађена анамнеза и клинички статус и лабораторијске претраге након 12-сатног преконоћног гладовања: ХбА1Ц, дневни профил гликемије, липидни статус, албумини у 24/х урину, фактори инфламације хс-ЦРП и ИЛ-6 .

Потом ће се измјерити дебљина ИМК каротидних артерија.

Метод

Обим струка биће мјерен, нееластичном мјерном траком на средини растојања између доње ивице 12-ог ребра и највише тачке кристе илијаке у средњој аксиларној линији на крају нормалног издисаја.

Тјелесна маса биће мјерена калибрираном вагом. Тјелесна висина биће мјерена помоћу висиномјера. Потом ће бити израчунат индекс тјелесне масе (БМИ) помоћу формуле: $БМИ = \frac{\text{тјелесна маса (кг)}}{\text{висина (м)}^2}$. Нормална је ухрањеност БМИ 18,5-24,9 кг/м², прекомјерна тјелесна маса између 25,0-29,9кг/м², гојазност код БМИ >30,0 кг/м².

Крвни притисак ће се мјерити живиним сфингоманометром. Након пет минутна мирног лежања, биће учињена три мјерења у сједећем положају на свакој руци. Средња вриједност биће узета је као мјера крвног притиска. Хипертензија је дефинисана као средњи систолни притисак ≥ 140 ммХг или средњи дијастолни притисак ≥ 90 ммХг, претходна дијагноза хипертензије или кориштење антихипертензива.

Након преконоћног гладовања код свих пацијената биће узета венска крв у периоду од 8-9х, користећи стандардне процедуре.

ХбА1Ц биће мјерен аутоматизираним имунотурбидиметријским поступком на апарату Интегра 400+, Роцхе произвођача у лизату еритроцита. Вриједност нивоа гликемије у серуму биће одређена је методом кориштења ензима гликозо-оксидазе.

Концентрацију албумина у 24-сатном урину биће мјерена имунотурбидиметријски,

комерцијалним реагенсима на апарату Интегра 400+, Роцхе произвођача. За калибрацију ће се користити комерцијални калибратор стандардизан према примарном стандарду албумина . Референтно подручје (М/Ж) < 30 мг/24х.

Укупни холестерол у серуму биће одређен стандардним ензиматским методама. Резултати ће бити читавани аутоматски на самом инструменту као: Укупни холестерол (ммол/Л)= апсорбанција узорка x вриједност калибратора апсорбанција калибратора, ЛДЛ и ХДЛ-холестерола у серуму мјерићемо директно, хомогеним ензимским поступком, комерцијалним на апарату Интегра 400+, Роцхе произвођача. Триглицериди ће се одређивати директно стандардним ензиматским методама на апарату Интегра 400+, Роцхе произвођача. Вредност нивоа хс- (ЦРП) у серуму биће одређена имунотурбидиметријском методом на апарату Интегра 400+, Роцхе произвођача.

Одређивање ИЛ-6 у плазми вршиће се на апарату Интегра 400+ Роцхе произвођача. Узимаће се 5мл венске крви у претходно припремљену епрувету, затим ће се центрифугирати 10 минута на 3000 обртаја /мин, одвојиће се плазма у посебну кивету и замрзнути. Овако припремљен узорак се може чувати на температури од -70°C .

Ергометријско тестирање биће извођено према стандардном Бруце-овом протоколу. Тест ће бити оцјењен као позитиван код испитаника са хоризонталном или нисходном СТ-депресијом једнаком или $>1\text{мм}$ у трајању 60-80 мс од тачке Ј, најмање у три сукцесивна QRS комплекса, као и код пацијената код којих се јавила СТ-елевација у току теста оптерећења која се карактерисала као патолошка ако се јављала са истим карактеристикама, као и депресија СТ сегмента (34).

Мјерење ИМК екстракранијалног дијела каротидне артерије одређиваће се према „Манхајм “ консензусу. Према овом консензусу ИМК ће се мјерити у лонгитудиналном скенирању на задњем зиду заједничке каротидне артерије, унутар 10 мм проксимално булбусу каротидне артерије на подручју које је слободно од атеросклеротских плакова уз услов да је двострука линија ИМК-а јасно видљива. За анализу ће се узимати вриједности средњег и максималног ИМК-а. Према консензусу, плак ће се дефинисати као фокална структура која стрши у лумен артерије више од 50% дебљине околног ИМК-а, односно задебљање које износи више од $>1,5\text{ мм}$ мјерено од границе медија-адвентиција до границе интима-лумена крвног суда . Ултразвучна мјерења радиће се на ултразвучном апарату модел Логиq П6 Про са линеарном ултразвучном сондом фреквенце преко 8 МХз у ултразвучном кабинету Одјелења центра за дијабетес са ендокринологијом.

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Истраживање ће бити проведено као проспективна клиничка студија у Универзитетском Клиничком центру Републике Српске Бања Лука

Услови за експериментални рад су одговарајући? ДА НЕ

IV.10 Методе обраде података

Резултати ће бити обрађени стандардним методама дескриптивне статистике и анализа варијансе, и приказани табеларно и графички. Од дескриптивних метода користиће се: апсолутни и релативни бројеви ($n, \%$), мјере централне тенденције (аритметичка средина, медијана) и мјере дисперзије (стандардна девијација, интервал варијације).

Значајност разлика у обиљежјима између група ће се тестирати одговарајућим параметарским (*Studentov t* тест, *ANOVA*) и непараметарским тестовима (χ^2 , *Mann-Whitney U*, *Kruskal-Wallis*), а повезаност *Spear-manevrom* тестом линеарне корелације, логистичком и мултиплом регресионом анализом у оквиру статистичког пакета компјутерског програма *SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Studies)*.

Статистичка поређења у студијској групи прије и након третмана тестираће се помоћу *Studentovog t* теста и *Wilcoxon* теста суме рангова. У анализи резултата статистичких тестова статистички значајним вриједностима сматраће се вриједности $p < 0,05$.

Предложене методе су одговарајући? ДА НЕ

V ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	<u>ДА</u>	НЕ
Тема је подобна	<u>ДА</u>	НЕ

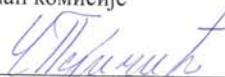
Образложење (до 500 карактера): Предложена тема је актуелна и занимљива, како са научног тако и са клиничког аспекта, а кандидат испуњава све услове за израду докторске дисертације, те Комисија даје позитивну оцјену и предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвати подобност кандидата **мр сц. мед. Габријеле Малешевих** и предложене теме под називом "**Значај маркера хроничне инфламације ниског степена у детекцији субклиничке атеросклерозе код обољелих од дијабетес мелитуса типа 2**" и одобри даљи поступак израде докторске дисертације.

Датум: фебруар 2017

Проф. др Душко Вулић, ванредни професор,
ужа научна област Интерна медицина,
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци,
предсједник комисије



Проф. др Снежана Поповић-Пејичић, редовни
професор, ужа научна област Интерна медицина,
Медицински факултет Универзитета у Бањој
Луци, члан комисије



Проф. др Милена Митровић, ванредни професор,
ужа научна област Интерна медицина,
Медицински факултет Универзитета у Новом
Саду, члан комисије

