

Примљено:	16	Obrazac 2018.
Орг. јед.	Број	Прилог
18/14.	35/18	



IZVJEŠTAJ

o ocjeni podobnosti teme, kandidata i mentora za izradu doktorske disertacije

I PODACI O KOMISIJI

Organ koji je imenovao komisiju: Nastavno-naučno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci

Datum imenovanja komisije: 19.02.2018. godine

Broj odluke: 18/3.124/2018

Sastav komisije:

1.	Škrbić Ranko	Prezime i ime	Red.profesor	Zvanje	Farmakologija i toksikologija	Naučno polje i uža naučna oblast
	Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci	Ustanova u kojoj je zaposlen-a		Predsjednik		Funkcija u komisiji
2.	Vasiljević Nađa	Prezime i ime	Red.profesor	Zvanje	Higijena	Naučno polje i uža naučna oblast
	Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu	Ustanova u kojoj je zaposlen-a		Član		Funkcija u komisiji
3.	Rudić Grujić Vesna	Prezime i ime	Docent	Zvanje	Higijena	Naučno polje i uža naučna oblast
	Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci	Ustanova u kojoj je zaposlen-a		Član		Funkcija u komisiji

II PODACI O KANDIDATU

1. Ime, ime jednog roditelja, prezime: Milkica, Drago, Grabež

2. Datum rođenja: 15.08.1978

Mjesto i država rođenja: Ključ, BiH

II.1 Osnovne studije

Godina upisa: 1997

Godina završetka: 2006

Prosječna ocjena tokom studija: 8.38

Univerzitet: Univerzitet u Banjoj Luci

Fakultet/i: Medicinski fakultet

Studijski program: Medicina

Zvanje: doktor medicine

II.2 Master ili magistarske studije

Godina upisa: 2006

Godina završetka: 2013

Prosječna ocjena tokom studija: 9.70

Univerzitet: Univerzitet u Banjoj Luci

Fakultet/i: Medicinski fakultet

Studijski program: Biomedicinska istraživanja

Zvanje: Magistar medicinskih nauka

Naučna oblast: Higijena

Naslov završnog rada: „Procjena dnevног unosa natrijuma kod studenata Univerziteta u Banjoj Luci“

II.3 Doktorske studije

Година уписа: _____

Факултет/и: _____

Студијски програм: _____

Број ЕЦТС до сада остварених: _____

Просјечна оцјена током студија: _____

II.4 Prikaz naučnih i stručnih radova kandidata

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija ¹
1.	Grujić Rudić V, Novaković B, Grabež M , Prtina A. Faktori rizika za nastanak predijabetesa. Medicina danas 2009;8(1-3):92-9.	

Kratak opis sadržine: Cilj rada je bio da se utvrdi učestalost predijabetesa i novootkrivenog dijabetesa u ispitivanom uzorku i uticaj pojedinih faktora rizika povezanih sa poremećajem tolerancije glukoze. Uzorak je činilo 433 ispitanika. Istraživanje je provedeno kao prospektivna studija u ambulantama porodične medicine u Domu zdravlja u Banjaluci. Za istraživanje je korišten Upitnik za procenu rizika za razvoj tipa 2 dijabetesa sačinjen u okviru studije prevencije dijabetesa u Finskoj "The Finnish Diabetes Risk Score". U toku istraživanja izvršena su antropometrijska merenja, klinička merenja i biohemijske analize (određivanje glikemije našte i test opterećenja glukozom OGTT). Utvrđeno je da je 9.69% ispitanika imalo neki od poremećaja tolerancije glukoze, odnosno dijabetes je imalo 4.15%, a predijabetes 5,54% ispitanika. Istraživanje je pokazalo da su starija životna dob, povećana tjelesna masa, povećan obim struka i fizička neaktivnost uticali na povećanje učestalosti poremećaja tolerancije glukoze u ispitivanom uzorku.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE **DJELIMIČNO**

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
2.	Grujić Rudić V, Grabež M , Petković V, Novaković B, Prtina A. Smanjen nivo fizičke aktivnosti kao činilac rizika za poremećaj tolerancije glukoze. Zbornik radova, Treći međunarodni kongres „Ekologija, zdravlje, rad, sport, Banja Luka; 2009.	

Kratak opis sadržine: Istraživanje je provedeno među pacijentima Doma zdravlja Banjaluka. Uzorak su činili ispitanici oba pola, starosne dobi 25-75 godina (mean 48.3; SD 13.6), koji su posetili porodičnog doktora u periodu istraživanja. Za procenu rizika za poremećaje tolerancije glukoze korišten je FINDRISK upitnik, provedena su antropometrijska merenja (određivanje telesne visine, telesne mase, indeksa telesne mase ispitanika), biohemijska merenja (nivo glikemije). Prema trajanju dnevne fizičke aktivnosti ispitanici su podeljeni u dve grupe i vršeno je poređenje ovih grupa po učestalosti poremećaja tolerancije glukoze. Učestalost svih poremećaja tolerancije glukoze u ispitivanom uzorku bila je 9.69% (95% CI: 6.89-12.35). Prema FINDRISK upitniku 30.48% (n=132) ispitanika ima povišen rizik za razvoj dijabetesa tip 2. U grupi visoko-rizičnih ispitanika koji nemaju najmanje pola sata dnevno fizičke aktivnosti 41.76% ima poremećaj tolerancije glukoze, dok u grupi koja ima pola sata i više dnevno fizičke aktivnosti 27.8% ima neki od poremećaja tolerancije glukoze. Rezultati istraživanja su pokazali da fizička aktivnost unapređuje zdravlje i smanjuje rizik od poremećaja tolerancije glukoze i drugih masovnih nezaraznih bolesti.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE **DJELIMIČNO**

¹ Kategorija se odnosi na one časopise i naučne skupove koji su kategorisani u skladu sa Pravilnikom o publikovanju naučnih publikacija („Službeni glasnik RS“, br. 77/10) i Pravilnikom o mjerilima za ostvarivanje i finansiranje Programa održavanja naučnih skupova („Službeni glasnik RS“, br. 102/14).

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
3.	Grujić Rudić V, Novaković B, Grabež M , Pešević Pajčin V, Vulin Ž. Upotreba suplemenata kod trudnica u regiji Banja Luka. Hrana i ishrana 2012;53(1):13-17	
<i>Kratak opis sadržine:</i> U ovom radu autori su prikazali učestalost upotrebe suplemenata i najčešće korištene suplemente kod trudnica u regiji Banjaluka. Istraživanje je obuhvatilo trudnice u gestacijskoj dobi od 24 do 28 nedjelje koje su dolazile na redovnu kontrolu kod ordinirajućeg ginekologa. Istraživanje je provedeno 2012. godine u ginekološkim ambulantama domova zdravlja u regiji Banjaluka. Rezultati su pokazali da je vitaminsko-mineralne (multiple) suplemente koristilo 46,93% trudnica. Najčešće korišteni pojedinačni suplementi su: folna kiselina 42,34%, željezo 15,81%, C vitamin 10,71 %, fluor 4,08 %, vitamini B kompleksa 3,57%. Najveći procenat anketiranih trudnica je u dobi od 25- 29 godina života (39,28%). Savjet o ishrani u toku trudnoće, od zdravstvenog profesionalca, nije dobilo 55,6 % trudnica, a 72,44% ispitanica uzima suplemente po preporuci ljekara. Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti upotrebe multiplih suplemenata između trudnica koje su konzumirale najmanje pet porcija voća i povrća dnevno u odnosu na one koje su konzumirale manje voća i povrća ($\chi^2=0.60$, $p=0.4361$), što može upućivati na to da način ishrane nije uticao na odluku o upotrebi suplemenata. Deficit mikronutrijenata imaju visoku prevalenciju u zemljama u razvoju. Više od polovine ispitanica u istraživanju nije koristilo folnu kiselinu prema važećim preporukama. U skladu sa rezultatima istraživanja može se zaključiti da je potrebno je veće angažovanje zdravstvenih radnika u savetovanju trudnica o načinu ishrane.		
	<i>Rad pripada problematici doktorske disertacije:</i> DA NE DJELIMIČNO	

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
4.	Đeri A, Kuzmanović-Radman I, Novaković B, Božić D, Grabež M , Prtina A, Živković S. Stanje zuba djece sa posebnim potrebama u Banjoj Luci. Stom Glas S 2013;60(1):7-14	Orig. Naučni rad u Vrhunskom časopisu nacionalnog značaja
<i>Kratak opis sadržine:</i> Djeca sa posebnim potrebama imaju poteškoća u održavanju oralne higijene, zahtijevaju posebne uslove pri zbrinjavanju u stomatološkim ordinacijama i nerijetko pokazuju emotivnu preosjetljivost. Cilj ovog rada je bio da se utvrdi stanje zuba i oralnog zdravlja kod djece sa posebnim potrebama koji borave u ustanovi „Zaštiti me“ u Bawaluci i prevalencija karijesa kod ovih osoba. Istraživanje je obuhvatilo 82 djece sa mješovitom i stalnom denticijom. Djec su svrstana u četiri grupe prema postavljenoj dijagnozi. Stomatološkim pregledom su prikupljeni podaci, analizom podataka utvrđeno je da stanje zuba djece sa posebnim potrebama u Banjaluci ukazuje na visok procenat karioznih zuba i mali broj plombiranih i ekstrahovanih zuba, kao i na neodgovarajuću oralnu higijenu.		
	<i>Rad pripada problematici doktorske disertacije:</i> DA NE DJELIMIČNO	

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
5.	Grabež M , Galić B, Bajić Z, Grujić Rudić V. Prevalencija hipertenzije i gojaznosti kod žena u ruralnoj sredini. Zbornik radova. Šesti međunarodni kongres „Ekologija, zdravlje, rad, sport, Banja Luka;2013;309-14.	Naučni rad na naučnom skupu med.značaja Stampan u cijelosti
<i>Kratak opis sadržine:</i> Cilj istraživanja je bio da se utvrdi učestalog povećanog krvnog pritiska i povezanost prisustva povećanog krvnog pritiska sa indeksom tjelesne mase kod ispitanica u ruralnoj sredini. Visok krvni pritisak zajedno sa povećanim vrijednostima holesterola, prekomjernom upotrebom alkohola, pušenjem hiperglikemijom, gojaznošću, niskim unosom voća i povrća i nedovoljnom fizičkom aktivnošću je odgovoran za 61% izgubljenih godina zdravog života (Disability Adjusted Life Years; DALYs).Istraživanje je provedeno u periodu od marta do juna 2013. godine, među 112 ispitanica		

životne dobi od 40 do 80 godina, koje su bile pacijenti u Domu zdravlja u Kozarcu iz bilo kog razloga. U dobijenim podacima autori su utvrdili da je 62.5% ispitanica imalo povećan krvni pritisak prilikom mjerjenja, 45.5% ispitanica je bilo gojazno. Nakon uvida u zdravstvene kartone utvrđeno je da je 42.9 % ispitanica imalo već dijagnostikovanu hipertenziju. Autori su utvrdili da je prevalencija hipertenzije bila viša u odnosu na prevalenciju hipertenzije u opštoj populaciji stanovništva Republike Srpske. Autori su takođe utvrdili porast učestalosti hipertenzije kod starijih ispitanica.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE **DJELIMIČNO**

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
6.	Đeri A, Kuzmanović-Radman I, Grabež M , Bajić Z, Prtina A, Novaković B, Živković S. Stanje oralnog zdravlja kod dece sa oštećenim sluhom i govorom u Banjaluci. Stom Glas S 2013;60(3):139-46.	Orig. Naučni rad u Vrhunskom časopisu nacionalnog značaja

Kratak opis sadržine:

Djeca sa oštećenim sluhom ne razumiju govor bez posebnih instrukcija i imaju problem u razumijevanju datih instrukcija koje se odnose na svakodnevno održavanje oralne higijene. Vrijednosti KEP indeksa kod ove djece su veće u odnosu na djecu bez poteškoća istog uzrasta i lošije održavaju oralnu higijenu. Autori su postavili cilj istraživanja da se utvrdi stanje zdravlja usta i zuba i prevalencija karijesa kod djece koja pohađaju "Centar za obrazovanje i rehabilitaciju govora i slušanja" u Banja Luci. Istraživanje je obuhvatilo 66 djece, oba pola, sa mlječnom, mješovitom i stalnom denticijom. Stomatološkim pregledom su prikupljeni podaci o broju zuba, postojanju karijesa i broju ispuna i izvađenih zuba. Djeca sa oštećenjem sluha i govora imaju nezadovoljavajuće stanje oralnog zdravlje. Kod ove djece KEP index je znatno viši u odnosu na isti kod djece u evropskim zemljama, ali i u odnosu na djecu u regionu.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE **DJELIMIČNO**

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
7.	Prtina A, Grabež M , Bajić Z, Ninković Baroš Đ. Metabolički sindrom i procjena desetogodišnjeg rizika nastanka kardiovaskularnih bolesti. Zbornik radova, Šesti međunarodni kongres „Ekologija, zdravlje, rad, sport, Banja Luka;2013;(2):268-4.	Naučni rad na naučnom skupu med.značaja štampan u cijelosti

Kratak opis sadržine:

U radu je prikazana procjena kardiometaboličkog rizika kod zdravstevih radnika. Metabolički sindrom (MS) je skup patofizioloških poremećaja metaboličkog porijekla koji udruženi povećavaju rizik za nastanak dijabetesa tip 2 i ateroskleroznih kardiovaskularnih oboljenja, te značajno oštećuju kvalitet života i smanjuje očekivanu dužinu života. Nastankom metaboličkog sindroma povećava se rizik od kardiovaskularnih bolesti (KVB), koje su prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije vodeći uzrok smrti u svijetu. Posljednjih godina se koristi termin kardiometabolički rizik za čiju procjenu se u obzir moraju uzeti i metabolički sindrom i 10-godišnji rizik za KVB. U istraživanju je učestvovalo 226 zdravstvenih radnika/-ica, životne dobi između 30 i 60 godina, zaposlenih u tri zdravstvene ustanove na području grada Banja Luka. Za utvrđivanje postojanja metaboličkog sindroma korištena je definicija *International Diabetes Federation*. Za procjenu desetogodišnjeg rizika korištene su tablice *Score Risk Chart*. Prevalencija metaboličkog sindroma u uzorku je iznosila 48.8%, sa većom zastupljeničću kod ispitanika muškog pola (76.5). Hipoteza o povezanosti prisustva MS i rizika za KVB potvrđena je izračunavanja rang koeficijenta korelacijske.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE **DJELIMIČNO**

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
8.	Bajić Z, Prtina A, Grabež M , Grujić Rudić V. Prevalencija visokog krvnog pritiska kod zdravstvenih radnika i studenata medicinskog fakulteta. Zbornik sažetaka i izabranih radova u cijelini. Treći kongres doktora medicine Republike srpske sa međunarodnim učešćem, Teslić; 2013:26-29.	Naučni rad na skupu sa međ. učešćem, stampan u cijelosti
<i>Kratak opis sadržine:</i>		
	<p>Autori se u ovom radu bave procjenom učestalosti povećanog krvnog pritiska kod zdravstvenih radnika i studenata medicinskog fakulteta koji se mogu smatrati stubom zdravstvenog sistema svake zajednice. Visok krvni pritisak (Hipertenzija) je dokazani činilac rizika za nastanka kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, na koje se može uticati. Istraživanje je provedeno kao studija presjeka na reprezentativnom uzorku zdravstvenih radnika zaposlenih na području grada Banja Luka i studentata Medicinskog fakulteta u Banjaluci. Ukupan uzorak je činilo 265 ispitanika oba pola, životne dobi od 19 do 65 godina. Prikupljeni su osnovni podaci o ispitanicima, vršena su antropometrijska i klinička mjerjenja. Autori su utvrdili da je povećan krvni pritisak imalo 26.8% ispitanog uzorka. Utvrđeno je da su ispitanici muškog pola češće imali povisene vrijednosti krvnog pritiska u odnosu na ispitanice ($p=.038$), kao i da je učestalost rasla sa godinama života ($p<.001$). Takođe, utvrđena je linearna povezanost između hipertenzije i stanja uhranjenosti ($<.001$). Autori na osnovu provedenog istraživanja zaključuju da je prevalencija hipertenzije kod zdravstvenih radnika i studenata medicinskog fakulteta niža u odnosu na opštu populaciju, što se može objasniti i nivoom znanja i svijesti o značaju i mogućim komplikacijama hipertenzije.</p>	
	<i>Rad pripada problematici doktorske disertacije:</i>	DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
9.	Grabež M, Rudić Grujić V. Medical nutrition therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients. Respiratio;2014;4(1-2):101-5	Pregledni članak u časopisu nacionalnog značaja
<i>Kratak opis sadržine:</i>		
	<p>Cilj autora u ovom radu je bio da se napravi pregled postojeće literature o nutritivnim problemima pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP), naročito naglašavajući ulogu i značaj medicinske nutritivne terapije u liječenju ovog oboljenja. HOBP je preventibilno oboljenje koje se karakteriše perzistentnom opstrukcijom disajnih puteva, koje je obično progresivno i udruženo sa postojanjem hroničnog inflamatornog odgovora u respiratornom sistemu. Smatra se da je za preko 75% svih slučajeva HOBP odgovorno pušenje. Pacijenti sa HOBP imaju tendenciju gubitka tjelesne mase (TM). Gubitak TM se sreće kod 25-40% svih oboljelih, s tim da je taj postotak viši kod pacijenata sa uznapredovalim stadijumom bolesti. Uticaj pothranjenosti na respiratorični sistem ogleda se u smanjenju elastičnosti pluća, kao i smanjenju respiratorne mišićne mase, snage i otpora, ali i u izmjeni plućnih imunih mehanizama i kontrole disanja. Autori zaključuju da je visokoenergetske i visokoproteinska ishrana neophodna da bi se spriječio nastanak nutritivnih deficitova. U slučaju kada uobičajena ishrana ne može da zadovolji povećane potrebe kod pacijenata sa HOBP, neophodno je obezbijediti nutritivnu podršku koja se može primjenjivati per os, enteralno ili parenteralno. Medicinska nutritivna terapija mora biti individualizirana i ima značajnu ulogu u liječenju pacijenata sa HOBP, samo ako se provodi kao sastavni dio pulmonarne rehabilitacije.</p>	
	<i>Rad pripada problematici doktorske disertacije:</i>	DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
10.	Milivojac T, Rašeta N, Aksentić V, Grabež M. Impact of vitamin D deficiency on fluctuation of calcium and parathyroid hormon in postmenopausal osteoporosis. SportLogia 2015;11(1):11-26	Originalni naučni članak u nacionalnom časopisu prve

		kategorije
Kratak opis sadržine:		
<p>U ovom radu autori se bave ispitivanjem uticaja vitamina D na promjene nivoa kalcijuma i paratireoidnog hormona u postmenopauzalnoj osteoporozni. Iako se deficijencija vitamina D može naći u bilo kojoj životnoj dobi, najčešće se nalazi kod žena u postmenopauzalnoj osteoporozni i kod starijih žena. Status vitamina D se određuje mjerjenjem 25 (OH) D₃, poremećaji statusa vitamina D se mogu manifestovati kao insuficijencija, deficijencija i hipovitaminoza vitamina D. Prihvaćeno je da je vrijednost 25 (OH) D₃ iznad 75 nmol/l su dovoljne da spriječe nastanak sekundarnog hiperparatireodizma. Cilj ovog istraživanja je bio da se odredi status vitamina D, nivo paratireoidnog hormona i kalcijuma kod žena sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom i da se vrijednosti uporede sa istim parametrima kod žena bez osteoporoze, te da se utvrdi postoji li korelacija između nivoa vitamina D i izmjerene vrijednosti drugih parametara. Sudjelom je obuhvaćeno 85 žena u postmenopauzi, kod kojih je proveden skrining za osteoporozu mjerjenjem mineralne koštane gustine lumbalne kičme i kuka koristeći DXA metodu. Od toga je 50 ispitanica je imalo osteoporozu. Rezultati su pokazali visoku incidencu deficijencije vitamina D kod žena u postmenopauzi, koja je značajno veća kod žena u osteoporozi. Vrijednosti paratireoidnog hormona su bile veće, a vrijednosti ionizovanog kalcijuma niže kod žena sa osteoporozom. Takođe postoji negativna korelacija između 25 (OH) D₃ i vrijednosti paratireoidnog hormona. Ispitivani su i najčešći faktori rizika za osteoporotičnu frakturu kod postmenopauzalnih žena. Rezultati su pokazali da su rana menopauza i raniji prelomi najčešći faktori rizika.</p>		

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
12.	Rudić Grujić V, Grabež M, Kutlešić Stević S. Nutritional issues in the patient with lung cancer. Respiratio; 2016;6(1-2):322-327	Pregledni članak u časopisu nacionalnog značaja

Kratak opis sadržine:
<p>Autori u ovom radu ukazuju na osnovne nutritivne probleme kod pacijenata sa karcinomom pluća i daju smjernice za planiranje medicinske nutritivne terapije (MNT) ovih pacijenata. Stanje uhranjenosti često je ugroženo sa progresijom maligne bolesti. Tumorom indukovani gubitak tjelesne mase (TM) je čest kod pacijenata sa solidnim tumorom pluća. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije najčešći dijagnostikovani karcinom u 2012. godini je bio karcinom pluća sa 1.8 miliona oboljelih, što čini 13% svih malignih oboljenja, a najčešći uzrok smrti, takođe je bio karcinom pluća. Oko 20% smrti od karcinoma je povezano sa karcinomom indukovanim kaheksijom. Dobra nutritivna praksa može pomoći pacijentima oboljelim od karcinoma da održe/smanje gubitak TM, ublaže simptome povezane sa ishranom i unaprijede kvalitet života. Proteinsko-kalorijska malnutricija je najčešća sekundarna dijagnoza kod pacijenata sa karcinomom, uzrokovana nedovoljnim unosom ugljenih hidrata, bjelančevina i masti da zadovolje metaboličke zahtjeve ili je posljedica smanjene apsorpcije makronutrijenata. Anoreksija, gubitak apetita je prisutna kod 15-25% pacijenata u vrijeme postavljanja dijagnoze. Kaheksija je ozbiljna komplikacija karcinoma i smatra se značajnim uzrokom morbiditeta i mortaliteta koji pogađa više od dvije trećine pacijenata sa karcinomom. Autori zaključuju da bi MNT bila uspješna, treba biti individualno planirana za svakog pacijenta zavisno od nutritivnog stanja zasnovanog na nutritivnom skriningu i procjeni kliničkog statusa, planiranih terapijskih procedura i očekivanog ishoda. Ali osnovni cilj je zadržati postojeću TM i smanjiti gubitak TM, obezbijediti esencijalne nutrijente, izbjegavati hranu koja pogoršava negativne efekte terapijskih procedura. Uspješna MNT zahtijeva timski pristup i saradnju pulmologa, onkologa, specijaliste dijetoterapije.</p>

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
13.	Rudić Grujić V, Popović Pejčić S, Grabež M , Vasiljević N, Prtina A. Uticaj navika u ishrani na pojavu gestacijskog dijabetesa. Zbornik udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske; 2017:259-70	Naučni rad na skupu sa međ. učešćem, stampan u cijelosti

Kratak opis sadržine:

Cilj autora u ovom radu je bio da se utvrdi da li je način ishrane i fizička aktivnost ispitanica uticala na pojavu gestacijskog dijabetesa. Gestacijski dijabetes melitus (GDM) je povezan sa povećanim rizikom za majku i dijete u toku trudnoće, porođaja i u kasnjem stadijumu života. Žene koje su imale GDM imaju 35-60% veći rizik za nastanak dijabetes tip 2 u sljedećih 10-20 godina. Povećan rizik za kasniji razvoj dijabetesa povezan je i sa povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Najčešće komplikacije GDM kod novorođenčeta su: rizik za razvoj dijabetesa u ranom djetinjstvu i kasnije životnoj dobi, prijevremeni porodaj, fetalna i neonatalna smrt, hipoglikemija novorođenčeta, hiperbilirubinemija, povreda ramena novorođenčeta. Prevalencija GDM globalno je u porastu i kreće se od 1-14% zavisno od ispitivane populacije i dijagnostičkog kriterijuma. Novija istraživanja daju podatke o mogućoj vezi pojedinih činilaca u ishrani i povećanom riziku za GDM, kao i uticaju fizičke aktivnosti na smanjenje rizika za GDM.

Autori su proveli istraživanje kao studiju presjeka, kod 555 trudnica između 24 i 28 gestacijske nedjelje koje su dolazile na redovnu kontrolu. Nakon skrininga za GDM izdvojeni su podaci za 50 ispitanica sa GDM i 50 ispitanica sa fiziološkim vrijednostima glikemije (kontrolna grupa). Između ove dvije grupe provedena je deskriptivno-komparativna analiza. Ispitanice u kontrolnoj grupi su konzumirale više povrća u odnosu na grupu sa GDM. Ispitanice sa GDM su imale manji unos ribe u odnosu na kontrolnu grupu. Nije uočena razlika u stepenu fizičke aktivnosti između istraživačke i kontrolne grupe. Na osnovu dobijenih rezultata autori zaključuju da je neophodno savjetovanje o značaju pravilne ishrane i fizičke aktivnosti trudnica i žena koje planiraju trudnoću. Navedene aktivnosti mogu uticati na smanjenje rizika za razvoj gestacijskog dijabetesa i tako unaprijediti zdravlje.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
14.	Rudić Grujić V, Grabež M , Stojisljević S, Novaković B, Popović Pejičić S. Prepregnancy body mass index and the risk of gestational diabetes. Serbian Archives of Medicine; 2017;5-6:275-9	Naučni rad u naučnom časopisu međunarodnog značaja

Kratak opis sadržine:

Autori se u ovom radu bave procjenom povezanosti povećane tjelesne mase i gojaznosti prije trudnoće i pojave hiperglikemije i gestacijskog dijabetes melitusa. Istraživanje je provedeno kao studija presjeka među 555 trudnicama gestacijske dobi 24-28 nedjelja. Autori su u ovom radu utvrdili da je povećan indeks tjelesne mase prije trudnoće imalo 20.39% ispitanica, od kojih je 4.04% (CI 95%; 2.62-6.13) bilo gojazno. Gestacijski dijabetes melitus (GDM), prema kriterijumima Američke dijabetičke asocijacije ADA, je dijagnostikovan kod 10.91% (95%CI, 8.44-13.98) ispitanica. Utvrđeno je takođe da je povećanje indeksa tjelesne mase za 1, povećavalo rizika za pojavu GDM 1.09 puta (OR=1.09; 95%CI; 1.02-1.16). Trudnice koje su imale prekomjernu tjelesnu masu prije trudnoće imale su 4.88 puta veći rizik (OR=4.88; 95%CI; 1.23-29.41) za razvoj gestacijskog dijabetesa. Rezultati istraživanja imaju značaj za javno zdravlje i planiranje promotivnih i preventivnih aktivnosti. U istraživanju je utvrđena statistički značajna korelacija između povećanog indeksa tjelesne mase i pojave gestacijskog dijabetesa.

Na osnovu rezultata istraživanja autori zaključuju da je neophodno savjetovanje žena koje planiraju trudnoću, a imaju prekomjernu tjelesnu masu i gojaznost, o značaju pravilne ishrane, fizičke aktivnosti i održavanja fiziološke tjelesne mase. Prevalencijom nastanka hiperglikemije u trudnoći mogu se spriječiti komplikacije kod majke i djeteta u toku trudnoće, porođaja i kasnije tokom života.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE DJELIMIČNO

Da li kandidat ispunjava uslove? DA NE

III PODACI O MENTORU/KOMENTORA

Biografija mentora (do 1000 karaktera):

Prof. dr Nadja Vasiljević je redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, specijalista je higijene i subspecijalista dijetoterapije. Medicinski fakultet u Beogradu završila je 1986.godine, gde je 1990.godine, odbranila magistarsku tezu pod nazivom „Odnos ovarijalnog hormonskog statusa i sadržaj receptora za estrogen i progesteron kod primarnog karcinoma dojke“. Doktorsku disertaciju pod nazivom “Uticaj ishrane, stanja uhranjenosti i socijalno medicinskih faktora na pojavu epreeklampsije i eklampsije”, odbranila je 1996. godine na istom fakultetu.

Uzvanje redovnog profesora za užu naučnu oblast higijena na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu izabrana je 2011. godine. Rukovodilac je nastave Uže specijalizacije iz dijetoterapije 15 godina. Rukovodilac je Savetovališta za dijetetiku Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Ministar zdravlja Republike Srbije imenovao je za Eksperta za javno zdravljie.

Član je Srpskog udruženja za proučavanje gojaznosti, član Srpskog društva za ishranu, kao i uredivačkog odbora časopisa „Hrana i ishrana“.

Prof dr Nađa Vasiljević je autor/koautor preko 200 naučno-stručnih radova.

Radovi iz oblasti kojoj pripada prijedlog doktorske disertacije:

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica
1.	Klisic AN, Vasiljevic ND , Simic TP, Djukic TI, Maksimovic MZ, Matic MG Association between C-reactive protein, anthropometric and lipid parameters among healthy normal weight and overweight postmenopausal women in Montenegro. Lab Med. 2014 Winter;45(1):12-6.
2.	Maksimovic JM, Vlajinac HD, Pejovic BD, Lalic NM, Vujicic IS, Maksimovic MZ, Vasiljevic ND , Sipetic SB. Stressful life events and type 2 diabetes. Acta Clin Belg 2014;69(4):273-6. doi: 10.1179/2295333714Y.0000000042.
3.	Vasilic-Brasnjevic S, Marinkovic J, Vlajinac H, Vasiljevic N , Jakovljevic B, Nikic M, Maksimovic M. Association of body mass index and waist circumference with severity of knee osteoarthritis. Acta reumatol port. 2016;41:226-231.
4.	Vasilev Dragan, Jovetić Milica, Vranić Danijela, Tomović Vladimir, Jokanović Marija, Dimitrijević Mirjana, Karabasil Neđeljko, Vasiljević Nada . Qualität und Mikroflora von funktionellen Rohwürsten, Untersuchung von Würsten, die mit KCl und CaCl2 als Kochsalz-Ersatzstoffe hergestellt und mit dem Probiotikum L. Casei LC01 sowie einem Präbiotikum angereichert worden sind. Fleischwirtschaft. 2016 ; 96 (2): 96-103.
5.	Maksimović MŽ, Gudelj Rakić JM, Vlajinac HD, Vasiljević ND , Marinković JM. Relationship between health behaviour and body mass index in the Serbian adult population: data from National Health Survey 2013. Int J Public Health 2016; 61(1):57-68.

6.	Rudić Grujić V, Popović Pejčić S, Grabež M, Vasiljević N , Prtina A. Uticaj navika u ishrani na pojavu gestacijskog dijabetesa. Zbornik udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske; 2017:259-70
7.	Kasanin Jelena, Vasiljevic Nadja D , Brceski Ilija D. Influence of Drinks with Different Sodium Content in the Rehydration of Schoolchildren Who Are Involved in Exercise Program. Journal of environmental protection and ecology 2017 18 (2):720-727.
8.	Kontic O, Vasiljevic N , Kisic Tepavcevic D, Trisovic M, Jorga J, Jasovic Gasic M. Eating Psychopathology and Depression Among Students in Serbia. Wulfenia Journal 2017; 24:3.
9.	LJ. Stanivuk, B. Mirjanic-Azaric, N. Vasiljević . The glycosylated haemoglobin alc and albuminuria of patients with type 2 diabetes in the republic of srpska: a cross sectional study, Vojnosanitetski pregled (2017); Online First November, 2017. DOI: https://doi.org/10.2298/VSP170619171S , 2017.

Da li mentor ispunjava uslove?

DA

NE

Biografija komentora (do 1000 karaktera):

Doc. dr Vesna Rudić Grujić rođena je 09.03.1970.godine u Banja Luci, završila je Medicinski fakultet u Banjaluci 1997. godine, specijalistički ispit iz higijene-zdravstvene ekologije položila je 2006.godine. Odbranila je magistarsku tezu na Medicinskom fakultetu u Banjaluci 2009.godine pod nazivom „Učestalost gojaznosti, povećanog krvnog pritiska i poremećaja tolerancije glukoze u opštoj populaciji“. Doktorsku disertaciju pod nazivom Učestalost i činioci rizika za pojavu gestacijskog dijabetesa“ odbranila je 2014. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci.

Član je Društva doktora medicine RS, Komore doktora medicine RS i Društva za ishranu Srbije. Doc. dr Vesna Rudić Grujić je autor/koautor više naučno-stručnih radova.

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica
1.	Grujić Rudić V, Novaković B, Grabež M, Pešević Pajčin V, Vulin Ž. Upotreba suplemenata kod trudnica u regiji Banja Luka. Hrana i ishrana 2012;53(1):13-17
2.	Grabež M, Galić B, Bajić Z, Grujić Rudić V . Prevalencija hipertenzije i gojaznosti kod žena u ruralnoj sredini. Zbornik radova. Šesti međunarodni kongres „Ekologija, zdravlje, rad, sport, Banja Luka;2013;309-14.
3.	Rudić Grujić V , Grabež M, Stojisavljević S, Novaković B, Popović Pejičić S. Prepregnancy body mass index and the risk of gestational diabetes. Serbian Archives of Medicine; 2017;5-6:275-9

4. **Rudić Grujić V, Popović Pejčić S, Grabež M, Vasiljević N, Prtina A.** Uticaj navika u ishrani na pojavu gestacijskog dijabetesa. Zbornik udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske; 2017:259-70

Da li komentator ispunjava uslove?

DA

NE

IV OCJENA PODOBNOSTI TEME

IV.1 Formulacija naziva teze (naslova)

UTICAJ POLIFENOLA IZ EKSTRAKTA KORE NARA NA KARDIOMETABOLIČKE PARAMETRE KOD PACIJENATA SA TIP 2 DIJABETES MELITUSOM

Naslov teze je podoban?

DA

NE

IV.2 Predmet istraživanja

Poslednjih dvadesetak godina, u naučnim i stručnim krugovima sve su više prisutni fitopreparati, čija je upotreba našla mjesto i u konvencionalnoj medicini. Brojne studije su ukazale na važnost polifenola u redukciji oksidativnog stresa i inflamacije, koji se smatraju glavnim činiocima rizika u patogenezi hroničnih degenerativnih oboljenja uključujući kardiovaskularne bolesti (KVB), dijabetes melitus tip 2 (T2DM) i reumatoidni artritis.

Uprkos dostupnosti i primjeni različitih terapijskih strategija, incidenca mikrovaskularnih (nefropatija, retinopatija i neuropatija) i makrovaskularnih komplikacija DM (ateroskleroza koronarnih, cerebralnih i perifernih krvnih sudova) je i dalje u porastu. Najčešći uzrok mortaliteta i morbiditeta kod osoba sa T2DM su hronične mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije. Komplikacije T2DM su uzrok značajnog finansijskog i zdravstvenog opterećenja pojedinca i zdravstvenog sistema, ali i povećanja indirektnih troškova zbog smanjenja radne produktivnosti. Kardiovaskularne bolesti (KVB) su usko povezane sa postojanjem T2DM. Epidemiološke studije su pokazale da je relativni rizik za morbiditet i mortalitet od KVB viši kod osoba sa DM i to kod muškaraca 1-3 puta, a kod žena 2 do 5 u odnosu na osobe koje nemaju DM. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) smrtnost odraslog stanovništva od KVB je 1.7 puta veća kod osoba sa T2DM nego kod osoba koji nemaju dijabetes. Osnovno obilježje T2DM je insulinska rezistencija koja je često udružena sa skupom metaboličkih poremećaja (dislipidemija, hipertenzija, gojaznost, visceralna gojaznost, glukozna intolerancija i endotelijalna disfunkcija). Svaki činilac ponaosob predstavlja nezavisan činilac rizika za nastanak KVB, a zajedno imaju kumulativni efekat i mogu biti prediktor nastanka koronarne bolesti srca. Upravo zbog rasta prevalencije T2DM i čestih komplikacija ove bolesti postoji hitna potreba za razvojem efikasne strategije prevencije i smanjenja nastanka komplikacija ovog oboljenja. Gledano kroz odnos cijena/učinak veliki potencijal postoji u pravilno osmišljenim dijetarnim intervencijama posebno ističući značaj ishrane bogate polifenolima.

Predmet istraživanja je podoban?

DA

NE

IV.3 Najnovija istraživanja poznavanja predmeta disertacije na osnovu izabrane literature sa spiskom literature

Rastuće interesovanje za polifenolna jedinjenja je posljedica opšteg interesovanja orijentisanog ka analizi sekundarnih metabolita iz hrane. Danas je naročito zastupljen koncept koji kombinuje nutritivna i „ljekovita“ svojstva hrane, takozvana „funkcionalna hrana“[1]. Nar se od davnina upotrebljava u drevnoj medicini. Plod nara je prirodan, bezbjedan i lako dostupan izvor bioaktivnih supstanci kao što su polifenoli, tanini, flavonoidi i antocijanini, kojima se pripisuju značajne farmakološke aktivnosti, uključujući i antioksidativno, antimikrobnno, antiinflamatorno i antitumorsko djelovanje pokazano u „*in vitro*“ uslovima ili na animalnim modelima [2,3].

Kora nara čini 26%-30% ploda i ima najveći antioksidativni kapacitet (92% od ukupne antioksidativne aktivnosti) [4]. U poređenju sa drugim sokovima i njihovim ekstraktima (crveno vino, sokovi od bobičastog voća, citrusi, čaj) najviša antioksidativna aktivnost je utvrđena u plodu nara [19,20]. U ekstraktu kore nara je utvrđeno prisustvo različitih polifenola (fenoli: elagitanin, proantocijanini, flavonidi: punikalagin, elagna kiselina, tanini [5].

Katz i saradnici su 2007. godine ukazali na povezanost DM i nara, ističući da aktivni sastojci ekstrakta nara mogu biti efikasni u prevenciji ali i terapiji DM [6]. Dijetarne interventne studije su pokazale da dugotrajna konzumacija soka od nara ili svježeg ploda nara, dovodi do povećanja antioksidativnog kapaciteta plazme kod zdravih ispitanika, a kod ispitanika sa prisutnim činiocima rizika za razvoj KVB, primjećeno je smanjenje ukupnog holesterola, poboljšanje odnosa LDL-holesterola i HDL-holesterola, smanjenjem lipidne peroksidacije i ćeljske akumulacije oksidovanog oblika LDL-holesterola [3].

Aviram i saradnici su 2000. godine objavili rezultate istraživanja, provedenog među 13 zdravih muškaraca (u dobi od 20-35 godina) i među apolipoprotein E-deficitnim miševima sa aterosklerozom. Ispitanici su tokom dvije sedmice, svakodnevno uzimali 50 ml soka nara i nakon tога perioda primjećen je rast serumske paraoksigenaze (PON₁) za 20% kod ljudi, dok je kod miševa zabilježeno smanjenje celularne lipidne peroksidacije i veličine aterosklerotskog plaka za 90%, odnosno za 40% [7].

Sohrab i saradnici su 2017. godine objavili rezultate randomizovane, slijepе, kliničke studije kod pacijenata sa DM. Ispitanici u eksperimentalnoj grupi (n=30) su svakodnevno uzimali 200 ml svježeg soka nara. Nakon perioda od šest sedmica utvrđeno je statistički značajno povećanje ukupnog antioksidativnog kapaciteta i serumske vrijednosti PON₁, a smanjenja parametara oksidativnog stresa [8]. Ekstrakt kore nara pokazao je značajnu antioksidativnu aktivnost u testu sa albino miševima, odnosno protektivni efekat u slučaju toksičnog dejstva ugljenik tetrahlorida [9].

Dijabetes se smatra stanjem hronične inflamacije niskog stepena u kome medijatori zapaljenja (Tumor necrosis factor; TNF- α , interleukin-1; IL-1, interleukin-6; IL-6, Inhibitor aktivatora plazminogena-1 (PAI-1), visoko senzitivni C-reaktivni protein (hsCRP), fibrinogen, angiotenzin i adiponektin) učestvuju u iznova u ponavljanju inflamacije [10,11].

Prepostavka da je antioksidativni kapacitet soka nara imao centralnu ulogu i u antiaterogenom potencijalu inspirisalo je na buduća istraživanja u tom smjeru [7]. Rezultati pilot studije, provedene kod pacijenata sa hiperholesterolemijom koji su dobijali medikamentnu terapiju (simvastatin) ukazala su da upotreba ekstrakta soka nara značajno smanjuje parametre oksidativnog stresa (oksidisani LDL-Holesterol), ali i pozitivno djeluje na lipidni status. Ovi antiaterogeni učinci mogu smanjiti rizik za nastanak ateroskleroze [12]. Takođe, primjećeno je

smanjenje nivoa malonodialdehida (MDA) u plazmi (nusprodukta lipidne peroksidacije) koji ima u Istraživanje iz 2014. godine je bilo jedno od prvih istraživanja u kome su se pratili efekti konzumacije soka od nara na medijatore zapaljenja kod pacijenata sa T2DM. Ispitanici oba pola (n=25), su tokom 12 sedmica svakodnevno unosili 250 ml soka od nara. Primjećeno je značajno sniženje IL-6 i hsCRP za 30%, odnosno 32%, dok je vrijednost TNF- α ostala nepromijenjena [13]. Shishebor i sar. su dvije godine kasnije objavili rezultate slične studije kod pacijenata sa T2DM, ali je interventni period bio kraći (četiri sedmice). Rezultati dobijeni za vrijednosti IL-6 i TNF- α su bili u skladu sa dosadašnjim rezultatima, dok se vrijednost hsCRP nije značajno mijenjala [14], što se može objasniti različitim interventnim periodom. U prilog ove teorije govore i rezultati iranske studije kod koje je interventni period trajao 8 sedmica, ali sniženje vrijednosti hsCRP nije dostiglo nivo statističke značajnosti [15]. Randomizirana klinička studija u trajanju od 30 dana pokazala je konzistentne rezultate sa istraživanjem Sohraba i saradnika (značajno sniženje IL-6 i hsCRP), uz značajan hipolipemijski efekat i smanjenje insulinske rezistencije i smanjenje parametara oksidativnog stresa. Iako je interventni period u ovoj studiji bio kraći u odnosu na prethodne studije, dnevna doza je bila 1000 mg ekstrakta nara, što odgovara količini od 1000 ml svježeg soka [16].

Procjena je da 70-80% pacijenata sa T2DM ima hipertenziju. HTA udružen sa dijabetesom, je snažan, promjenljivi činilac rizika za nastanak makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa. Rezultati nekoliko studija ukazali su na hipotenzivni efekat soka nara, kako kod zdrave populacije, tako i kod hipotenzivnih pacijenata i pacijenata sa T2DM [17-19]. Sing i saradnici su među prvima ukazali na antioksidativna svojstva ekstrakta kore nara [20]. Kasnija istraživanja su pokazala da antioksidativna aktivnost ekstrakta kore nara raste linearno sa sadržajem fenolnih supstanci. Rezultati studija in vitro i in vivo, koje su ukazale i na hipotenzivni efekat kore nara, su usmjerile pažnju istraživača na moguću primjenu ekstrakta per os [19,21,22]. Kamali i saradnici su 2015. godine objavili rezultate placebo kontrolisane studije provedene među 62 (n=29 interventna grupa i n= 33 placebo grupa) pacijenta sa inflamatornom bolesti crijeva u trajanju od 10 sedmica, u kojoj je korišten ekstrakt kore nara. Navedena studija je prva u kojoj se ekstrakt kore nara koristio kod ljudi. Zabiljženi su blagi sporedni efekti u vidu urtikarije i nauzeje u obe grupe kod 6% ispitanika [23].

Spisak korišćene literature:

1. Novaković B, Torović LJ. ed. Bromatologija- Nutritivna vrednost i bezbednost hrane. Univerzitet u Novom Sadu; 2014.
2. Johanningsmeier SD, Harris GK. Pomegranate as a functional food and nutraceutical source. Annu Rev Food Sci Technol 2011; 2(1):181-201.
3. Viuda-Martos M, Fernández-López J, Pérez-Álvarez JA. Pomegranate and its many functional components as related to human health: A review. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2010; 9(6):635-54.
4. Prakash A, Mathur K, Vishwakarma A, Vuppu S, Mishra B. Comparative assay of antioxidant and antibacterial properties of Indian culinary seasonal fruit peel extracts obtained from Vellore, Tamilnadu. Int. J. Pharm. Sci. Res 2013;19(1):131-135 .
5. Fischer UA, Carle R, Kammerer DR. Identification and quantification of phenolic compounds from pomegranate (*Punica Granatum L.*), peel, mesocarp, aril, and differently produced juices by HPLC_DAD_ESI/MS(n). Food Chem 2011;127:807-21

6. Katz SR, Newman RA, Lansky EP. *Punica granatum*: heuristic treatment for diabetes mellitus. *J Med Food* 2007;10(2):213-7.
7. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J of Clin Nutr* 2000;71(5):1062-76.
8. Sohrab G, Ebrahimof S, Sotoudeh G, Neyestani TR, Angoorani P, Hedayati M, et al. Effects of pomegranate juice consumption on oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a single-blind, randomized clinical trial. *Int J Food Sci Nutr* 2017;68(2):249-55.
9. Chidambara Murthy KN, Jayaprakasha GK, Singh RP. Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using in vivo models. *J Agric Food Chem* 2002;50(17):4791-5.
10. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negriato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: un update. *Int J Hypertens* 2013; 2013:653789. doi:10.1155/2013/653789
11. Donath MZ, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11(2):98-102.
12. Hamond S, Hayek T, Volkova N, Attias J, Moscoviz D, Rosenblat M, et al. Pomegranate extract (POMx) decreases the atherogeneity of serum and human monocyte-derived macrophages (HMDM) in simvastatin-treated hypercholesterolemic patients: A double-blinded, placebo-controlled, randomized prospective pilot study. *Atherosclerosis* 2014;232(2014):204-10.
13. Sohrab G, Nasrollahzadeh J, Zand H, Amiri Z, Tohidi M, Kimiagar M. Effects of pomegranate juice consumption on inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo controlled trial. *J Res Med Sci* 2014;19(3):215-20.
14. Shishehbor F, Shahi MM, Zarei M, Saki A, Zakerkish M, Shirani F, et al. Effects of concentrated pomegranate juice on subclinical inflammation and cardiometabolic risk factors for type 2 diabetes: A quasi-experimental study. *Int J Endocrinol Metab* 2016; 30;14(1):e33835. doi: 10.5812/ijem.33835.
15. Babaeian S, Ebrahimi-Mameghani M, Niafar M, Sanaii S. The Effect of Unsweetened Pomegranate Juice on Insulin Resistance, High Sensitivity C-Reactive Protein and Obesity among Type 2 Diabetes Patients. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*. 2013;13(1):7-15.
16. Hossein B, Saedisomolia A, Wood LG, Yaseri M, Tavasoli S. Effects of pomegranate extract supplementation on inflammation in overweight and obese individuals: A randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract* 2016;22:44-50 doi
17. Asgary S, Sahebkar A, Afshani MR, Keshvari M, Haghjooyjavanmard S, Rafieian-Kopaei M. Clinical evaluation of blood pressure lowering endothelial function improving hypolipidemic and anti-inflammatory effects of pomegranate juice in hypertensive subjects. *Phytother Res* 2013;28(2):123-9.
18. Lynn A, Hamadeh H, Leung WC, Russel JM, Braker ME. Effects of pomegranate juice supplementation on pulse wave velocity and blood pressure in healthy young and middle-aged man and woman. *Plant Foods Hum Nutr* 2012;67(3):309-14.
19. Asgary S, Keshvari M, Sahebkar A, Sarrafzadegan N. Pomegranate consumption and

- blood pressure: a review. Curr Pharm Des 2017;23(7):1042-50.
20. Singh R, Chidambara Murthy K, Jayaprakasha G. Studies on the antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel and seed extracts using in vitro models. J Agric Food Chem 2002;50(1):81-6.
 21. Viladomin and prophylactic mechanisms of action of pomegranate bioactive consistents. Evid Based Complement Altern Med 2013;2013:789764 doi:10.1155/2013/789764.
 22. Brathikannan K, Venkatadri B, Khusro A, Al-Dhabi NA, Agastian P, Arsan MV, et al. Chemical analysis of *punica granatum* fruit peel and its in vitro and in vivo biological properties. BMC Complement Altern Med 2016;16:264 doi:10.1186/s12906-016-1273-3.
 23. Kamali M, Tavakoli H, Khodadoost M, Daghaghzadeh H, Kamalinejad H, Gachkar L, et al. Efficacy of the *Punica granatum* peels aqueous extract for symptom management in ulcerative colitis patients. A randomized, placebo-controlled, clinical trial. Complement Clin Pract 2015;21(3):141-6.

Izbor literature je odgovarajući?

DA

NE

IV.4 Ciljevi istraživanja

1. Ispitati uticaj polifenola iz ekstrakta kore nara na metaboličke parametre kod pacijenata sa Tip 2 dijabetesom:
 - 1a). stepen insulinske rezistencije određivanjem homeostatskog modela insulinske rezistencije HOMA-IR
 - 1b). lipidni status (ukupni holesterol, HDL holesterol, LDL holesterol, trigliceridi)
 - 1c). sistolni i dijastolni krvni pritisak
2. Ispitati uticaj polifenola iz ekstrakta kore nara na kvalitet glikoregulacije (odrediti vrijednosti glikoziliranog hemoglobina u krvi; % HbA1c) kod pacijenata sa tip 2 diabetes mellitus-om.
3. Ispitati uticaj polifenola iz ekstrakta kore nara na oksidativni stres kroz vrijednost malonildialdehida kao i antioksidativni kapacitet (TOC) kod pacijenata sa tip 2 diabetes mellitus-om.
4. Ispitati uticaj polifenola iz ekstrakta kore nara na parametre inflamacije IL6, TNFalfa i hsCRP kod pacijenata sa tip 2 diabetes mellitus-om.

Ciljevi istraživanja su odgovarajući?

DA

NE

IV.5 Hipoteze istraživanja: glavna i pomoćne hipoteze

Osnovna pretpostavka istraživanja je bila da bi peroralna primjena 500 mg ekstrakta kore nara koji sadrži sljedeće polifenole: elagna kiselina 23.83 ± 0.07 mg/g, galna kiselina 10.46 ± 0.04 mg/g, punikalin 30.41 ± 0.11 mg/g, puniklagin 69.67 ± 0.72 mg/g, uticala na kardiometaboličke

parametre kod pacijenata sa tip 2 dijabetesom.

Nulta hipoteza

Peroralna primjena ekstrakta kore nara ne utiče na kardiometaboličke parametre kod pacijenata sa tip 2 dijabetesom.

Istraživačka hipoteza

Peroralna primjena ekstrakta kore nara pozitivno utiče na kardiometaboličke parametre kod pacijenata sa tip 2 dijabetesom.

Hipoteze istraživanja su jasno definisane?

DA

NE

IV.6 Očekivani rezultati hipoteze

Postoji veliki broj eksperimentalnih studija u literaturi koje su ukazale na antioksidativni i antiaterogeni učinak različitih polifenola na biološke sisteme u *in vitro* i *in vivo* u animalnim modelima. Međutim extrapolacija ovih podataka na ljude nije jednostavna, prvenstveno jer bioraspoloživost i metabolizam različitih klasa polifenola široko varira među životnjama. Stoga rezultati ove humane interventne studije bi mogle da razjasne stvarne efekte ovih jedinjenja u humanoj populaciji. Pozitivan efekat ekstrakta kore nara na ukupni osidativni kapacitet, metabolizam lipida i hipertenziju kod osoba sa tip 2 dijabetesom, mogu uticati na smanjenje rizika za nastanak mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa.

Očekivani rezultati predstavljaju značajan naučni doprinos? DA NE

IV.7 Plan rada i vremenska dinamika

U toku istraživanja planirane su četiri faze:

Faza I- Formiranje kontrolne grupe zdravih ispitanika (Maj 2018. godine do juna 2018.

godine

-Ispitanike/-ice koji ispunjavaju kriterijume informisati o protokolu studije i cilju istraživanja

-Ispitanicima/-ama dati da svojim potpisom potvrde saglasnost o dobrovoljnem učešću u istraživanju
Formirati kontrolnu grupu grupu ispitanika/-ica (n=10)

-Popuniti anketni upitnik

-Popuniti dnevnik ishrane

-Izvršiti antropometrijska i klinička mjerena

-uzimanja uzorka krvi u UKC RS

-Dio seruma će se odmah koristiti za određivanje koncentracije glukoze, insulina, triglicerida, te LDL holesterola, HDL holesterola i TOC. Iz lizata će se odmah odrediti i vrijednost MDA

-Drugi dio seruma koji će se koristiti za određivanje koncentracije serumskog IL-6 i

TNF-alfa i hsCRP, će se zamrznuti na -80°C u laboratoriji Medicinskog fakulteta u

Banjaluci do konačne analize i određivanja koncentracije serumskog IL-6, TNF-alfa i hsCRP
Interventni period za kontrolnu grupu u trajanju od 8 sedmica. Ispitanici će uzimati dva puta dnevno pola sata prije jela, kapsule koje sadrže 250 mg ekstrakta kore nara.

-Ponoviti dnevnik ishrane

-Ponoviti antropometrijska i klinička mjerena

-Ponovo uzeti uzorak venske krvi u UKC RS

Dio seruma će se odmah koristiti za određivanje koncentracije glukoze, insulina, triglicerida te LDL holesterola, HDL holesterola i TOC. Iz lizata će se odrediti MDA.

-Drugi dio seruma koji će se koristiti za određivanje koncentracije serumskog IL-6 i TNFalfa i hsCRP će se zamrznuti na -80°C u laboratoriji Medicinskog fakulteta u Banjaluci do konačne analize i određivanja koncentracije serumskog IL-6, TNFalfa i hsCRP.

Faza II- odabiranje eksperimentalne grupe (jun-jul 2018.godine)

-Ispitanike koji ispunjavaju kriterijume informisati o protokolu studije i cilju istraživanja

-Ispitanicima dati da svojim potpisom potvrde saglasnost o dobrovoljnem učešću u istraživanju

Faza III- randomizacija eksperimentalne grupe (jul 2018. godine)

U fazi randomizacije pacijente podijeliti u dvije grupe u odnosu 1:1. Pacijente će računarski program za randomizaciju podijeliti u dvije grupe, usklađene po dobi i polu: grupu 1 i grupu 2, pri čemu ni istraživač, a ni pacijenti neće znati da li se nalaze u interventnoj ili placebo grupi.

Faza IV-interventni period (avgust-oktobar 2018.godine)

-Popuniti anketni upitnik

-Popuniti dnevnik ishrane

-Izvršiti antropometrijska i klinička mjerena

-Odrediti vrijednosti biohemijskih parametara prije uzimanja terapije u interventnom periodu
Prva grupa pacijenata svakodnevno, tokom 8 sedmica uzimati 500 mg ekstrakta kore nara, podijeljeno u dvije doze (kapsula sa 250 mg ekstrakta kore nara). Druga grupa pacijenata će u istom periodu, uzimati dva puta dnevno kapsule koje sadrže 250 mg placebo. Nakon interventnog perioda:

-Ponoviti dnevnik ishrane

-Ponoviti antropometrijska i klinička mjerena

-Ponovo odrediti vrijednosti biohemijskih parametara nakon isteka interventnog perioda.

Faza V-Prikupljanja i obrada podataka (novembar 2018. godine- februar 2019. godine)

-Prikupljene podatke unijeti u program za obradu podataka

-Statistička obrada podataka

Plan rada i vremenska dinamika su odgovarajući?

DA

HE

IV.8 Metod i uzorak istraživanja

Istraživanje će biti provedeno na Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske; UKC RS (Klinika za unutrašnje bolesti- Odjeljenje centra za dijabetes sa endokrinologijom) kao monocentrična, dvostruko slijepa, randomizovana, placebo-kontrolisana studija, u trajanju od osam sedmica. Studija je planirana u skladu sa Helsinškom deklaracijom i u skladu sa pravilima Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci i Etičkog odbora UKC RS. Svi ispitanici/-ice će dobiti pisanu informaciju o protokolu istraživanja i od svakog ipitanika/ice će se tražiti pismena saglasnost za dobrovoljno učešće u ispitivanju.

Ispitanici

Ukupan uzorak će činiti 70 ispitanika/-ica koji će se podijeliti u dvije osnovne grupe:

1. Kontrolnu grupu će sačinjavati 10 zdravih ispitanika/-ica, životne dobi od 40-65 godina, što podrazumjeva odsustvo medicinski definisanih bolesti i nesposobnosti (nemaju metabolički sindrom i nemaju pozitivnu ličnu anamnezu za KVB, maligna oboljenja, hronična degenerativna oboljenja).
2. Eksperimentalnu grupu će sačinjavati 60 pacijenata/-ica oboljelih od T2DM, životne dobi od 40 do 65 godina, kojima je dijagnoza T2DM postavljena prije najkraće godinu dana, na osnovu kriterija WHO i Američkog udruženja za dijabetes (American Diabetic Association; ADA) [7,49]. Slučajnim odabirom (program za randomizaciju), ispitanici/ice druge grupe će od strane treće osobe, biti podijeljeni u dvije grupe A i B (n=30), koje će biti usklađene po dobi i polu.
A grupu- Interventnu grupu će činiti 30 ispitanika/-ica koji će uzimati peroralno kapsule sa 250 mg ekstrakta kore nara, dva puta dnevno, pola sata prije obroka, u trajanju od 8 sedmica.
B grupu- placebo grupu će činiti 30 ispitanika/-ica koji će uzimati kapsule koje sadrže 250 mg placebo (skrob), dva puta dnevno u trajanju od 8 sedmica.

Kriterijumi za uključivanje pacijenata/ica u studiju:

- Potpisani informisani pristanak
- Životna dob od 40 do 65 godina
- Postavljena dijagnoza T2DM, najkraće tri mjeseca od početka interventnog perioda
- Terapija oralnim hipoglikemicima- Metformin, u poslednja tri mjeseca od početka istraživanja, sa HbA1C vrijednostima od 6.5-10%
- Prekomjerna tjelesna masa ili gojaznost (indeks tjelesne mase $\geq 25\text{kg/m}^2$)
- Lipidni status $\text{TG} \geq 1,7 \text{ mmol/l}$, $\text{HDL} < 1,03 \text{ mmol/l}$ muškarci, $< 1,29 \text{ mmol/l}$ žene
- Visina arterijskog krvnog pritiska $\geq 130/85 \text{ mm Hg}$.

Kriterijumi za ne uključivanje pacijenata/ica u studiju:

- Terapija insulinom poslednja tri mjeseca prije početka interventnog perioda
- Promjena terapije poslednja tri mjeseca prije početka interventnog perioda
- Primjena mineralno-vitaminskih suplemenata poslednja tri mjeseca prije početka interventnog perioda
- Primjena sistemskih kortikosteroda poslednja tri mjeseca prije početka interventnog perioda
- Primjena atipičnih antipsihotika polednja tri mjeseca prije početka terapije

- Pozitivna anamneza za KVB (infarkt miokarda, moždani udar)
- Pozitivna anamneza za maligna oboljenja
- Ispitanici sa infektivnim oboljenjem
- Trudnice i dojilje

Kriterijumi za isključivanje pacijenata/ica iz istraživanja:

- Nepoštovanje protokola istraživanja (propušteno više od 10% doze dijetetskog suplementa)
- Uvođenje nove terapije u toku interventnog perioda
- Neadekvatno uzet i pripremljen uzorak za analizu
- Promjena načina ishrane u toku interventnog perioda
- Promjena navike pušenja u toku interventnog perioda
- Neželjena reakcija/događaj (gastrointestinalna nepodnošljivost, alergija)
- Na lični zahtjev

Primjenjena intervencija

U istraživanju će se koristiti :

1. kapsule od 250 mg ekstrakta kore nara koje sadrže: elagna kiselina 23.83 ± 0.07 mg/g, galna kiselina 10.46 ± 0.04 mg/g, punikalin 30.41 ± 0.11 mg/g, puniklagin 69.67 ± 0.72 mg/g proizvođača Institut za proučavanje ljekovitog bilja „dr Josif Pančić“ Beograd, Srbija.
2. Kapsule od 250 mg placeba (skrob) proizvođača Institut za proučavanje ljekovitog bilja „dr Josif Pančić“ Beograd, Srbija.

METOD RADA

Anamnestički će kod svih pacijenata/-ica biti prikupljeni sljedeći podaci: godina rođenja, pol, zanimanje, pušački status, upotreba lijekova.

Na početku i na kraju interventnog perioda kod svih pacijenata/-ica će biti izvršena antropometrijska i klinička mjerena, procjena navika u ishrani i venepunkcijom će se uzeti uzorak pune venske krvi (15 ml) iz koje će se odrediti biohemski parametri. Na početku interventnog perioda, pacijentima/-icama će se uručiti kutijice sa kapsulama ekstrakta kore nara/placeba, sa količinom dovoljnom za interventni period. Od svih učesnika/-ica u istraživanju će se tražiti, da nakon isteka kontrolnog perioda vrate kutijice sa potencijalno neiskorištenim kapsulama. Svim ispitanicima će se skrenuti pažnja da ne mijenjaju svoj dosadašnji stil života i navike u ishrani. Svi ispitanici će dobiti dnevnik u koji će se bilježiti vrijeme uzimanja kapsula, kao i tegobe koje se eventualno mogu javiti u toku interventnog perioda.

Antropometrijska mjerena

Antropometrijska mjerena će se vršiti u jutarnjim časovima i obuhvatiti mjerjenje tjelesne visine, tjelesne mase, obim struka i izračunavanjem stanja uhranjenosti primjenom indeksa tjelesne mase.

Klinička mjerena

Kliničko mjerjenje podrazumjeva mjerjenje arterijskog krvnog pritiska.

Dijetetska ispitivanja: Procjena navika u ishrani vršiće se tako što će ispitanici/-ice voditi trodnevni dnevnik ishrane na početku i na kraju interventnog perioda koji obuhvata dva radna dana i jedan dan vikenda.

Biohemski parametri

Biohemiske analize će biti sprovedene na uzorku krvi ispitanika, uzete venepunkcijom 12-14 časova nakon posljednjeg obroka, u jutarnjim časovima od 07:00 do 09:00 časova, a pacijent će o tome biti predhodno upoznat.

Tehnike mjerena

1. Određivanje ukupnog oksidativnog kapaciteta u krvnoj plazmi komercijalnim kitom
2. Određivanje parametra oksidativnog stresa MDA u eritrocitima
3. Određivanje vrijednosti koncentracije visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP) u krvnom serumu, komercijalnim kitom
4. Određivanje serumske koncentracije medijatora zapaljenja IL-6 i TNF-alfa ELISA-Enzyme linked immunosorbent assay tehnikom, komercijalnim kitovima
5. Određivanje lipidnog statusa
 - za mjerjenje holesterola biće korištena metoda fotometrije pomoću holesterol oksidaze (metoda CHOD-PAP);
 - vrijednosti triglicerida će biti određivana fotometrijski sa ultravioletnim svjetlom i glicerol-fostaf oksidazom (metoda GPO-PAP);
 - vrijednosti HDL-holesterola će biti određivana korištenjem PEG homogenog enzima i acikloheksan sulfata;
6. Određivanje % HbA₁C biće mјeren automatiziranim imunoturbidimetrijskim postupkom;
7. Određivanje glikemije će biti određivane iz venske krvi enzimatskom metodom sa heksakinaza glukozo-6-fosfat dehidrogenazom
8. Određivanje insulinemije će biti određivane iz venske krvi imunohemijskom metodom Cobas analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)

Kod svih ispitanika će se za procjenu insulinske rezistencije koristiti homeostatski model insulinske rezistencije HOMA-IR po formuli :

$$\text{Insulin našte mU/L} \times \text{Glikemija našte mmol/L}$$

22.5

Metod i uzorak su odgovarajući?

DA

NE

IV.9 Mjesto, laboratoriјa i oprema za eksperimentalni rad

Istraživanje će biti provedeno na Univerzitetskom kliničkom centru Republike Sрpske; UKC RS, u periodu od maj-decembar 2018.godine. Inicijalni pregledi će biti obavljeni u Klinici za unutrašnje bolesti- Odjeljenje centra za dijabetes sa endokrinologijom od strane ljekara specijaliste higijene i subspecijaliste endokrinologije. Uzorak venske krvi će se uzimati u Zavodu za kliničku i laboratorijsku dijagnostiku UKC RS, gdje će se određivati biohemski parametri: Ukupni holesterol, LDL-holesterol, HDL-holesterol, trigliceridi, nivo glukoze u krvi, nivo insulina u krvi, IL-6 i TNF-alfa , hsCRP. Jedan dio uzorka venske krvi će u roku od četiri sata biti transportovan u laboratoriju Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci u kojoj će se vršiti Određivanje ukupnog oksidativnog kapaciteta i određivanje parametra oksidativnog stresa MDA.

Uslovi za eksperimentalni rad su odgovarajući?

DA

NE

IV.10 Metode obrade podataka

Metode obrade podataka podrazumijevaju statističku analizu rezultat dobijenih u istraživanju. Za prikaz kvantitativnih varijabli koristiće se pokazatelji deskriptivne statistike (srednja vrijednost, medijana, standardna devijacija, interkvartilni raspon). Za analizu kategoričkih podataka će se koristiti χ^2 test. Za ispitivanje normalne distribucije ćemo koristiti Shapiro-Wilk test. U zavisnosti od raspodjele podataka , za poređenje srednjih vrijednosti za ponavljajuća mjerena koristiće se ANOVA test (parametrijski), odnosno Friedmanov test, Mann Whitney U test (neparametrijski). Spearman koeficijent korelacijske će se koristiti za utvrđivanje povezanosti između grupa podataka. Dobijeni rezultati će se predstaviti tabelarnim ili grafičkim prikazom.

Za statističku analizu dobijenih podataka koristiće se statistički program IBM SPSS v.22.0 for Windows.

Predložene metode su odgovarajući?

DA

NE

V ZAKLJUČAK

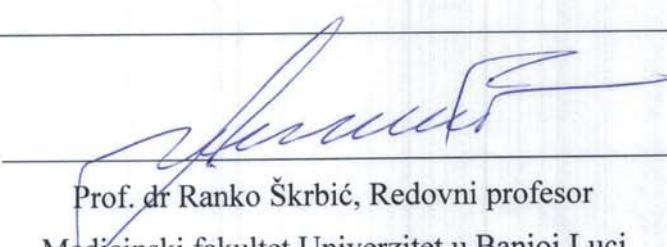
Kandidat je podoban	<u>DA</u>	NE
Tema je podobna	<u>DA</u>	NE

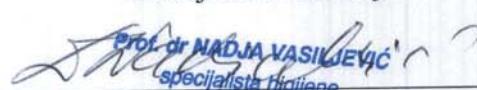
Obrazloženje (do 500 karaktera):

Na osnovu uvida u priloženu dokumentaciju, zaključuje se da mr Sc. Milkica Grabež ispunjava sve Zakonom o Univerzitetu propisane uslove, potrebne za odobrenje teme za izradu doktorske disertacije. Predložena tema je aktuelna i zanimljiva, kako sa naučnog tako i sa preventivnog i kliničkog aspekta. Navedena metodologija istraživanja predstavlja adekvatnu i efikasnu tehniku kojom je moguće dobiti pouzdane rezultate.

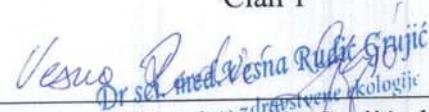
Na osnovu svega izloženog Komisija za ocjenu podobnosti teme, kandidata i mentora za izradu doktorske disertacije upućuje pozitivnu ocjenu i sa velikim zadovoljstvom predlaže Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci da se prihvati pozitivna ocjena podobnosti kandidata i teme pod nazivom „Uticaj polifenola iz ekstrakta kore nara na kardiometaboličke parametre kod pacijenata sa tip 2 dijabetes melitusom“, te pokrene dalji postupak izrade doktorske disertacije.

Datum: Banja Luka, april 2018. godine


Prof. dr Ranko Škrbić, Redovni profesor
Medicinski fakultet Univerzitet u Banjoj Luci
Predsjednik komisije


Prof. dr Nada Vasiljević, Redovni profesor
Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu

Član 1


Doc. dr Vesna Rudić Grujić, docent
Medicinski fakultet Univerzitet u Banjoj Luci
Institut za javno zdravstvo Republike Srpske

Član 2