

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
ФАКУЛТЕТ:

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊОЈ ЛУЦИ	
Примљено: 5. 9. 2019.	
Оре. јед.	Број Образаца 2
18 / 4 . 51 / 119	



**ИЗВЈЕШТАЈ**

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

**I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ**

Орган који је именовао комисију: Nastavno naučno vijeće Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci

Датум именовања комисије: 19.06.2019

Број одлуке: 18/3. 454/2019

Састав комисије:

1. Dr Duško Vulić	Redovni prof.	Interna medicina
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci	Predsjednik komisije	
Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији	
2. Dr Ranko Škrbić	Redovni prof.	Farmakologija I toksikologija
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci	Član komisije	
Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији	
3. Dr. Senija Rašić	Redovni prof.	Interna medicina
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu	Član komisije	
Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији	

## **II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ**

1. Име, име једног родитеља, презиме: **HOROZIĆ, ESAD, BOSANKO**

2. Датум рођења: **27.11.1960** Мјесто и држава рођења: **TUZLA, BiH, SFRJ**

### **II.1 Основне студије**

Година уписа **1979**  
студија:

Година за **1985**

Просјечна оцјена током **8,1**

Универзитет: **UNIVERZITET U SARAJEVU**

Факултет/ **MEDICINSKI FAKULTET**

Студијски програм: **MEDICINA**

Звање **DOKTOR MEDICINE**

### **II.2 Мастер или магистарске студије**

Година уписа **\_\_\_\_\_**  
студија:

Година за **\_\_\_\_\_**

Просјечна оцјена током **\_\_\_\_\_**

Универзитет:

Факултет/и:

Студијски програм:

Звање:

Научна област:

Наслов завршног рада:

### **II.3 Докторске студије**

Година уписа **2016**

Факултет/и: **Medicinski fakultet Univerziteta u Banja Luci**

Студијски програм: **Biomedicinske nauke**

Број ЕЦТС до сада остварених **\_\_\_\_\_**

Просјечна оцјена током студија **9,65**

## **II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата**

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија <sup>1</sup>
1.	Prof. dr. Faruk Konjhodžić, dr. Bosanko Horozić, <b>Kongenitalne mikroaneurizme mozga</b> Zavod za medicinu rada Sarajevo BiH	
Obzirom na etiologiju intrakranijalne aneurizme mogu biti: kongenitalne, aterosklerotske, posttraumatske, embolijske, milijarne ili mikroaneurizme i disekantne aneurizme. Prvi i najčešći etiološki tip su kongenitalne (sakularne, berry) aneurizme oko čije patogeneze još ne postoji opšta saglasnost. Sa jedne strane je kongenitalna teorija koja ističe postojanje kongenitalnog "defekta medije" na bifurkacijama intrakranijalnih arterija kao predilepcionog mesta za stvaranje aneurizmi. Defekt medije predstavlja mjesto segmentnog nedostatka mišinih ćelija arterijskog krvnog suda udruženo sa slabije izraženim elastičnim vlaknima. Degenerativna teorija, s druge strane, ističe da su sakularne aneurizme stečene formacije sekundarno na fokalnu degeneraciju lamine elastike interne na vrhu bifurkacija 3 velikih intrakranijalnih arterija koja nastaje kao rezultat hemodinamskog stresa dovodeći do slabljenja zida krvnog suda i po etnog stvaranju aneurizme. Naravno, postoje i mišljenja da su i degeneracija i kongenitalna slabost podjednako važni za nastanak sakularnih aneurizmi. Može se reći da etiologija sakularnih IA još uvijek nije u potpunosti poznata, ali da je u svakom slučaju multifaktorijska. Drugi tip, aterosklerotske aneurizme, su rezultat ateroskleroze koja uzrokuje fuziformnu dilataciju jedne od velikih arterija. Intrakranijalno najčešće je zahvaena bazilarna arterija. Sakularne i aterosklerotske aneurizme su tzv. prave aneurizme jer se kod njih mogu identifikovati sva tri sloja arterijskog zida (barem mikroskopski), iako je kod sakularnih aneurizmi tunica media razvojno i / ili stečeno defektna. Iz svih dosadašnjih i obdupcionih i neuroradioloških studija procijenjena je prevalenca UIA od oko 5%, što se do sada smatra najrealnijom i stoga u literaturi najviše citiranom vrijednošću.		
	Рад припада проблематици докторске дисертације:	ДА <b>НЕ</b> ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Prof. dr. Muhamed Hadžimejljić,.....,dr. Bosanko Horozić, <b>Tehničke greške od strane medicinskog osoblja i pacijenata koje utiču na regulaciju diabetes mellitus-a</b> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetsko klinički centar Sarajevo, Bosna i Hercegovina	
Provedena je anketa medju hospitaliziranim pacijentima te medicinskim osobljem Klinike za endokrinologiju KC Sarajevo. Anketirano je 250 hospitaliziranih pacijenata oboljelih od dijabetesa. Svi pacijenti su oboljeli od dijabetesa 3 i više godina. Ankretirano je 24 medicinske sestre i tehničari koji su zaduženi za terapijski i edukacijski tretman dijabetičara. Najčešće greške koje čine pacijenti su: ne pridržavanje dijetetskih uputa, konzumiranje neprimjerene hrane za dijabetičare, konzumiranje adekvatne vrte namjernica ali u neadekvatnim količinama, rezim tjelesne aktivnosti oscilira na dnevnoj bazi. Ne pridržavanje pravilnog vremenskog režima obroka i uzimanja medikamentozne terapije. „Preskakanje“ obroka, te neuzimanje lijekova kako je propisano. Samoinicijativna i neadekvatna korekcije doze lijeka koji je ordiniran.		

<sup>1</sup> Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публиковању 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).

Medicinsko osoblje najčešće čini greške uslijed velikok obima posla, neadekvatne obučenosti , te neadekvatne opreme. Najčeške greške tehničke prirode su : nepravilno korštenje personalnog glukometra, neadekvatna priprema kažiprsta za kontrolu glikemije,...

Neophodna stalna edukacija kako pacijenta tako i medicinskog osoblja uz periodičnu evaluaciju stečenog znajna te readukaciju.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*      ДА      НЕ  
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Prof. dr.Muhamed Hadžimejlić, ......., dr. Bosanko Horozić <b>Urgentna stanja u bolestima štitne žljezde</b> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetsko klinički centar Sarajevo, Bosna i Hercegovina	

Tireotoksična kriza (tireoidna oluja) je stanje što ugrožavaju životno, u kojem je organizam izložen neprimjereno visokim koncentracijama hormona štitne žljezde s posljedičnom disfunkcijom ciljnih organa. Kliničke manifestacije tireotoksične krize posljedica su ubrzanog metabolizma što rezultira disfunkcijom brojnih organskih sustava. Dominantni simptomi su temperature,topla i vlažna koža, pojačano znojenje), poremećene funkcije središnjeg živčanog sustava (poremećaj stanja svijesti, konvulzije, koma, psihozu, hiperrefleksija), poremećaja srčanožilnog sustava (fibrilacija atrija, tahikardija, hipertenzija, kongestivno zatajenje srca), respiratornog distresa (dispneja, tahipneja) te probavnih poremećaja (proljev, bol u trbuhi, mučnina, povraćanje). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a potvrđuje funkcionalnim testovima, no ako postoji klinička sumnja da se doista radi o tireotoksičnoj krizi, početak liječenja ne smije se odgađati dok se čeka na rezultate funkcionalnih laboratorijskih pretraga. Razina tireotropnog hormona (TSH) praktički je nemjerljiva ( $< 0,01 \text{ mIU/L}$ ) uz izrazito povišene vrijednosti slobodnog tiroksina (fT4) i trijodtironina (fT3). Liječenje tireotoksične krize uključuje tri razine – specifično liječenje, suportivne mjere i utvrđivanje i liječenje stanja koje je precipitiralo krizu<sup>39</sup>. Suportivne mjere podrazumijevaju prvenstveno hemodinamsku i respiracijsku potporu te liječenje hipertermije. Utvrđivanje i liječenje precipitirajućeg stanja je neophodno kako bi se spriječilo daljnje napredovanje bolesti. Specifično liječenje ima za cilj blokirati stvaranje hormona štitnjače i njihove učinke na ciljne organe.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*      ДА      НЕ  
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Hadžimejlić M., Grujić M. Filipović A. Nikšić K. Kučukalić- Selimović E. Hrisafović Z. Kulenović I., Horozić B., Zulum N., Bureković A., Aščić B., Suljević I., at all.: <b>The characteristics Of Endocrine Diseases In The War Surrounding In Sarajevo 1992-1994.</b> I Simpozijum o internističkim oboljenjima. ANU BiH Posebna izdanja. Knjiga CV Odjeljenje medicinskih nauka . Knjiga 18. Sarajevo 1994; 27-30.	

#### *Кратак опис садржине:*

The considerable increase of newly acquired patients with mild diabetes was noted. We also noticed the changes in the therapy of diabetes, by great number of patients we excluded oral antidiabetic drugs, by small number we changed insulin into oral antidiabetics and by great number we diminished the doses of insulin up to 50%. We noticed an increase of hypoglycemic states, which is explained by persisting asthenia and lack of education with new packaging of insulin / in 1 ml. 40, 100 to 400 i.u. and late medical intervention.

The starving and loss of body weight have had the favorable influence to the diabetes mellitus, till th stress always has had the unfavourable influence. Often appearance of emenorrhoea and other disturbances of menstruation cycle have been noticed. There is also considerable increase of hyperthyreosis, especially by young and middle age women. Hypertension is more frequent, so the investigation about the influence of stress and other risk factors have been continuing. Frequent focaloses (especially oral), parasitoses has been complicated clinical state and therapy especially by diabetes. Almost by all of our patients we have found low values of iron, frequent hypoglobulinemia and low values of ionic calcium. We accented all factors which leaded to these changes and we especially accented importance of acute and chronic stress, decrease of immune potential's nutrition factors and all above mentioned follow anergy of organism

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*      ДА      НЕ  
**ДЈЕЛИМИЧНО**

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Prof. dr. Muhamed Hadžimejlić, dr.Bosanko Horozić <b>Uticaj stresa na edokrinološka oboljenja u Sarajevu u toku rata 1992-1996g</b> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetsko klinički centar Sarajevo, Bosna i Hercegovina	
Обухваћени pacijenti koji su hospitalizirani u ratnom 1992-1996 godina na Klinici . Pacijenti su obradjeni sa aspekta novootkrivenih endokrinoloških oboljenja . U poređenju sa petogodišnjim periodom 1987 – 1991 god. Uočava se znatno veći broj novootkrivenih oboljenja štitnjače i dijabetesa.		
	<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> ДА <u>НЕ</u> <b>ДЈЕЛИМИЧНО</b>	

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	Dr. Amela Dizdarević-Bostandžić, dr.Bosanko Horozić,... <b>Inzulinom pankreasa</b> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetsko klinički centar Sarajevo, Bosna i Hercegovina, Medicinski žurnal 2001;7(2):153	

#### *Kratak opis sadržine:*

Pikazan je slučaj pacijentice sa inzulinom pankreasa koja je radi kriza svijesti primljena na Neurološku kliniku. Nakon dobijenih nalaza hipoglikemije permješta se na Kliniku za endokrinologiju. Inzulinom se dijagnosticira na osnovu verificiranih hipoglikemija natašte, visokog nivoa bazalnog inzulina i NMR pankreasa. Pacijentica se operiše (extirratio tumoris), a kontrolne postoperativne glikemije uredne.

Poznato je da je uprkos stalnom usavršavanju tehničkih mogućnosti dijagnosticiranje inzulinom često odgođeno. Stoga bi se pojava neurološke simptomatologije uvijek trebala sugerirati i na mogućnost dijagnosticiranja hipoglikemija sa hiperinzulinemičnim stanjem kao posljedicom postojanja sekretneg tumora pankreasa.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*      ДА      НЕ  
**ДЈЕЛИМИЧНО**

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
7.	Prof.dr.Muhamed Hadžimejlić, dr.Bosanko Horozić,... <b>Smrtnost i disciplinarna nekooperativnost</b> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetsko klinički centar Sarajevo, Bosna i Hercegovina	
Analizom istorija bolesti pacijenta koji su umrli na Klinici utvrđeno je da je 80 % pacijenta umrlo radi oboljenja koje nisu endokrinološke, te da bi smrtnost bila znatno manja da su pacijenti nakon uspostavljanja dijagnoze bili premješteni na odgovarajuće Klinike.		
<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
8.	Mr.dr. Azra Bureković, Prof. dr. Bećir Heljić, dr. Bosanko Horozić <b>Hipoglikemija kod diabetes mellitus, tip 1</b> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetsko klinički centar Sarajevo, Bosna i Hercegovina	

*Kратак опис садржине:*

**Cilj:** Cilj studije je bio da pokaže odnos dnevnih, noćnih, dnevno-noćnih hipoglikemijskih epizoda kod pacijenata sa Diabetes mullitusom Tip I na intenziviranoj terapiji Lispro i Kristalnim insulinom u kombinaciji sa noćnom dozom NPH insulina.

**Pacijenti i metode:** Tokom 6 mjeseci praćene su hipoglikemije u toku dana i noći kod dvije grupe, po 25 pacijenata od 18-40 godina.

**Rezultati:** Prva grupa, Lispro insulin (11 žena, prosječne starosti 31,4 godina imala je 13 hipoglikemija u toku dana i 3 hipoglikemije u toku noći, i 14 muškaraca, prosječne starosti 30,9 godina imao je 16 hipoglikemija u toku dana i 3 u toku noći). Druga grupa, Kristalni insulin (13 žena prosječne starosti 26,0 godina i 12 muškaraca prosječne starosti 26,5 godina nisu imali hipoglikemije zabilježene u toku dana, a žene su imale i 67 noćnih hipoglikemija i 277 muškarci.

**Zaključak:** Pacijenti liječeni kombinacijom NPH i Lispro insulina imali su manji broj noćnih hipoglikemija u periodu od 6 mjeseci u odnosu na grupu liječenu NPH i kristalnim insulinom.

<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО		
---	--	--

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
9.	Bureković A.,Dizdarević-Bostandžić A.,Ratkovač G.,Horozić B.,Heljić B. <b>Sideropenične anemije kod dijabetičara hospitaliziranih u jedinici intenzivne njegе</b> Treći Hrvatski dijabetološki kongres Liječnički vjesnik. 2005; 127 (Supl. 1): 84 (8.7.)	

*Kратак опис садржине:*

Klinika za endokrinologiju, diabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar univerziteta u Sarajevu, Zavod za hitnu medicinsku pomoć, Sarajevo

**Cilj:** Pokazati učestalost sideropenične anemije u zavisnosti od krvne slike, vrijednosti HbA1C, nivoa azotnih materija, dužine trajanja bolesti, kod dijabetičara hospitaliziranih u 2004. godini u intenzivnoj njezi Klinike.

**Pacijenti i metode:** Kod 197 pacijenata smo pratili vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, željeza, nivo HbA1C, nivo uree i kreatinina, dužinu trajanja bolesti, tip diabetesa.

**Rezultati:** od 197 pacijenata bila su 63 (31,97%) novootkrivena, bez prethodne terapije, do pet godina trajanja bolesti 50 (25,38%), od 6 do 10 godina 39 (19,79%), od 11 do 15 godina 17 (8,62%), od 16 do 20 godina 14 (7,10%) i preko 20 godina 14 (7,10%) pacijenata. Tip 1 33 (16,75%), Tip2a 46 (23,35%), Tip 2b 118 (59,89%). Kod 66 (33,50%) broj eritrocita je bio snižen, kod 1 (0,50%) povišen, a 130 (65,99%) imalo je broj u granici referentnih vrijednosti. Kod 153(77,66%) hemoglobin je bio snižen, kod 44 (22,33%) normalan. Hematokrit je bio kod 140 (71,06%) snižen, a kod 57 (28,93%) normalan. Kod 128 (64,97%) Fe je bilo nisko, kod 68 (34,51%) u granici normale, a kod jednog (0,50%) pacijenta je bilo 32,6. Fe se kretalo od 1,0 do 23,1, prosječno 7,2 mikromol/L. HbA1C se kretao od 4,7% do 13,8%, prosječno 8,2%. Vrijednost uree je bila povišena 37(18,79%) od 7,9 do 26,7 mmol/L, a od tih 37 slučajeva, 5 (2,53%) je imalo vrijednosti uree od 14,9 do 26,7. Normalna urea kod 160 (81,21%). Kreatinin je bio povišen kod 16 (8,13%), a normalan kod 181 (91,87%). 5 (2,53%) od 16 pacijenata imalo je kreatinin od 194 do 414.

**Zaključak:** Najčešći razlog sideropenične anemije je bio nedovoljan unos Fe 53(41,40%), slaba apsorpcija zbog enteropatije 28 (21,87%), anemija hronične bolesti 26 (20,31%) gubitak zbog urogenitalnih i gastrointestinalnih okultnih krvarenja 14 (10,93%), a najmanja zbog hemolize u ketoacidozi 7 (5,46%). Dužina trajanja bolesti nije bila vodeći faktor, kao ni godine života kod učestalosti sideropenične anemije. Anemija zbog dijabetične nefropatije bila je zabilježena kod 5 (2,53%) pacijenata.

Рад припада проблематици докторске дисертације: **ДА** **НЕ**  
**ДЈЕЛИМИЧНО**

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
10.	B. Heljic, Z. Velija-Ašimi, A. Bureković, B. Buturović, A. Cerić, B. Horozić, D. Šakambet, A. Dizdarević-Bostandžić, I. Šurković, S. Hasanbegović, D. Stevanović <b>Glicoregulation at Diabetics Before and After Treatment With Glargin Inulin (Lantus)</b> Treći Hrvatski dijabetološki kongres, Liječnički vjesnik, suppl. 1, 2005, str. 95	

*Кратак опис садржине:*

The aim of study was to estimate level of metabolic control at diabetic patients before and after treatment with glargin insulin (Lantus). Glicoregulation was evaluated by measurement of fast blood glucose (FBG) and HbA1c before and after treatment with insulin glargin. Duration of study was 2 months. The study included patients who with bad glucoregulation and patients with frequent hypoglycaemia. Study included 114 patients. Fifty four patients (47%) were men and 60 (53%) were women. 46% diabetics had type 1 diabetes mellitus and 54% had type 2 diabetes mellitus. The results of study demonstrate statistically significant decrease of FBG and HbA1c in both groups (group I – patients younger than 18 years and group II – patients older than 18 years),  $p<0,05$ . FBG in group I on start of Lantus therapy was  $9,9 \pm 3,9$  mmol/l but on ending control was  $8,7 \pm 4,4$  mmol/l ( $p<0,05$ ). FBG in II group on start was  $13,6 \pm 4,7$  mmol/l and on finish was  $7,3 \pm 2,9$  mmol/l ( $p<0,01$ ). HbA1c on start was  $9,3 \pm 1,8\%$  and on end was  $7,2 \pm 1,2\%$  ( $p<0,01$ ). These results showed that Lantus is very efficient for good glicoregulation. Just in two months, HbA1c was reduced for 2%.

Рад припада проблематици докторске дисертације: **ДА** **НЕ**  
**ДЈЕЛИМИЧНО**

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
11.	Heljić B; Velija-Ašimi Z; Bureković A; Buturović B; Cerić A; Horozić B; Šakambet D; Dizdarević-Bostandžić A; Šurković I; Hasanbegović S, Stevanović D.	

<b>LEAP (Lantus Early Acces Programme) - Program za ranu dostupnost Lantusa u Sarajevu</b> MED ARH. 2005; 59(5):283-285.	
---	--

LEAP is multicentric study in phase IV. The first aim was to affirm Lantus efficacy and safety in every day practice, in local conditions. The second aims were to verify therapy successful by measuring fast blood glucose (FBG) and HbA1c and to estimate patients' pleasure. Duration of study was 2 months. Lantus was administrated subcutaneously daily. Doses were individual. HbA1c was measured at the begining of therapy and at the last control. Blood glucose was measured every day. The study included patients who did not reach the control of glycemy, or patients with frequent hypoglycemic crysis, older then 6 year. LEAP study in Sarajevo included 114 patients. Fifty four patients (47%) were men, and 60 (53%) were women. 46% diabetics have type 1 of diabetes mellitus and 54% have type 2 diabetes mellitus. The results of study demonstrated statistically significant decreasing of FBG and HbA1c in both groups (I group--patients younger than 18 years and II group--patients older than 18 years), p<0.05. FBG in I group on the start of Lantus therapy was 9.9+-3.9 mmol/l but on ending control was 8.7+-4.4 mmol/l (p<0.05). HbA1c on start of therapy was 9.4+-1.9%, but on end control was 8.0+-1.8% (p<0.05). FBG in II group on start was 13.6+-4.7 mmol/l but on finish was 7.3+-2.9 mmol/l (p<0.01). HbA1c on start was 9.3+-1.8% and on end was 7.2+-1.2% (p<0.01). These results showed that the Lantus is very efficacious for good glycoregulation. Just for two months, HbA1c decreased for 2%. Undesirable effects were not registered. We concluded that Lantus is very safe. Most patients (89%) were satisfied with therapy.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*      **ДА**      **НЕ**  
**ДЈЕЛИМИЧНО**

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
12.	A. Bureković, B. Horozić, A. Cerić, B. Hreljić Praćenje relevantnih laboratorijskih parametara kod dijabetičara TIP-2, uz potporu MHCP (Cinnamon kapsula) Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCU Sarajevo	

*Кратак опис садржине:*

Šećerna bolest predstavlja najčešći metabolički poremećaj, a u porastu je u poslednje vrijeme, kako kod nas, tako i u svijetu. Najnoviji doktrinarni stavovi u liječenju dijabetesa su: koristiti sva sredstva, u svim kombinacijama, da se reguliše šećer tokom 24 sata, te tako ublažiti ili spriječiti pojavu kasnih komplikacija. Na tržištu se pojavljuju i prehrabeni proizvodi koji pomažu u glukoregulaciji, a jedan od najtraženijih je prirodni preparat MHCP (methyl hydroxy chalcone polymer), koji se nalazi u vodenom ekstraktu cimeta. MHCP je polifenol koji povećava osjetljivost čelijskih receptora na ukupan metabolizam šećera. Cilj istraživanja je bio da uz pomoć prirodnog preparata MHCP bolje regulišemo glikemije kod dijabetičara Tip-2 i pokušamo smanjiti doze konvencionalne terapije. Praćeni su laboratorijski parametri kod 50 dijabetičara Tip-2, 26 žena i 24 muškarca, životne dobi od 40-70 godina, prosječne dužine trajanja dojabetesa od 11 godina, prosječnog BMI 26,5 kg/m<sup>2</sup>, tokom 2 mjeseca, mjesec na standardnoj konvencionalnoj terapiji, a drugi mjesec uz potporu MHCP-a. Rezultati dvomjesečnog praćenja pokazali su da su vrijednosti GUK-a na tašte i postprandijalno, fruktozamina, HbA1C bile značajno niže uz potporu MHCP-a, a najznačajniji učinak je bio na postprandijalne vrijednosti Guk-a. Ispitivanje je trajalo kratko da bi rezultati ostalih signifikantno različiti.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*      **ДА**      **НЕ**  
**ДЈЕЛИМИЧНО**

**Да ли кандидат испуњава услове?**      **ДА**      **НЕ**

### III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ И КОМЕНТОРУ

MENTOR:

**Prof.Dr. Snježana Pejičić- Popović** redovni profsor i Šef Katedre za internu medicinu, Medicinsku fakultet Univerzitet u Banja Luci

Zaposlena je u Univerzitetsko kliničkom centru Republike Srpske na Klinici za unutrašnje bolesti -odjeljenju endokrinologije sa opštom internom medicinom i na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Banjoj Luci.

Prof. dr sci. med. Snježana Popović-Pejičić je rođena u Banjoj Luci 1956 god., gdje je završila osnovnu školu i Gimnaziju 1975 god, odličnim uspjehom. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu završila je 1980 godine, te nagrađena diplomom Fonda "Hasan Brkić" zbog postignutog odličnog uspjeha u toku studija.

Specijalizirala je Internu medicinu na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Zagrebu, gdje je završila i postdiplomski studij iz Kliničke endokrinologije i položila specijalistički ispit iz interne medicine, kao i diplomska-subspecijalistički ispit iz endokrinologije ocjenom odličan. U okviru svog naučnog i stručnog rada pokazala je posebno interesovanje za oblast dijabetologije, sa fokusom na proučavanje dijabetesne kardiovaskularne autonomne neuropatije, te odbranila doktorsku disertaciju 1999 godine; kao i za oblast gojaznosti, osteoporoze i oboljenja štitaste žljezde iz kojih je odbranila magistarski rad.

Usavršavala se na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beču u oblasti dijabetologije, posebno primjene terapijske edukacije i funkcionalne insulinske terapije, kao i u Steno dijabetes centru u Kopenhagenu. Nakon provedenog većeg broja Scope Diabetes treninga za „Klinički rad na polju dijabetesa i gojaznosti“ u Pragu, Budimpešti, Berlinu i Atini dobila je sertifikat Evropskog stručnjaka na polju gojaznosti –Specialist Certification of Obesity Professionals in Europe.

U okviru naučno-stručne djelatnosti objavila je kao autor i koautor 15 publikacija: 4 monografije, 1 univerzitetski udžbenik, Zbornik radova ANURS-a, 5 kliničkih vodiča i klinički protokol. Glavni je urednik i autor 2 Zbornika radova sa međunarodnog naučnog skupa.

Autor je ili član autorskog tima u 165 naučnih radova objavljenih u časopisima međunarodnog i nacionalnog značaja i zbornicima nacionalnih i međunarodnih dijabetoloških i endokrinoloških naučnih skupova.

Aktivno je učestvovala u radu više od 100 međunarodnih kongresa i održala preko 40 predavanja po pozivu na međunarodnim naučnim skupovima. Učestvovala je u izradi 12 međunarodnih i nacionalnih projekata, kao rukovodilac ili saradnik na projektu i 5 kliničkih studija kao glavni istraživač. Završila je 6 GSP treninga (Clinical investigator training seminar) međunarodnog nivoa.

Bila je organizator i predsjednik organizacionog i naučnog odbora Prvog i Drugog kongresa endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem održanih 2013. god i 2017 god u Banjoj Luci, kao i brojnih simpozijuma, konferencija i stručnih sastanaka međunarodnog i nacionalnog nivoa.

Član je Odbora za hronične nezarazne bolesti, Akademije nauka i umjetnosti Republike Srpske (ANURS), kao i uredničkog odbora internacionalnog časopisa United States Journal Cardiovascular Endocrinology, te brojnih domaćih i međunarodnih profesionalnih udruženja. Osnivač je i predsjednik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske od 2006 godine.

Član je European Association for the Study of Diabetes (EASD); American Diabetes Association(ADA); European Society of Endocrinology (ESE); Srpskog tireoidnog društva Republike Srbije; Počasni član Udruženja za menopauzu Srbije; Udruženja tireologa Republike Srpske; Udruženja za osteoporozu Republike Srpske; Internacionalne asocijacije doktora

medicine jugoistočne Evrope; Društva doktora medicine Republike Srpske; Komore doktora medicine Republike Srpske.U toku svog dugogodišnjeg naučno-istraživačkog i stručnog rada dobila je brojna priznanja i nagrade. Dodeljena joj je "Povelja Komore doktora medicine Republike Srpske za naučno-istraživački rad"; Zahvalnica Akademije nauka i umetnosti Republike Srbije za uspješnu organizaciju naučnog djela Prvog kongresa dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem".

Bila je prvi načelnik Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetasko kliničko centra Banja Luka i uspješno je obavljala ovu funkciju od 2006-2013 god. Obavljala je i funkciju Nacionalnog koordinatora za dijabetes melitus Republike Srpske, punih 11 godina, od 2006. Do 2017. god. Za postignuto unapređenje dijabetološke zdravstvene zaštite u Republici Srpskoj dodjeljeno joj je „Priznanje Ministarstva zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske za profesionalni i lični doprinos u oblasti unapređenja kontrole šećerne bolesti u Republici Srpskoj“.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Viveca Gyberg, Dirk De Bacquer, Guy De Backer, Catriona Jennings, Dusko Vulic et al. On behalf of the EUROASPIRE Investigators Bosnia and Herzegovina: Bosnia and Herzegovina Centre for Medical Research and Development Heath Care, Banja Luka: D Vulic*, D Djekic. Clinical Centre, Banja Luka: G Malesevic, S Pejicic, S Srdic. Clinical Centre University Sarajevo: M Dilic*, A Begic, E Hodsic, M Kulic, N Sabanovic-Bajrmovic, E Tahirovic. University Clinical Centre of Tuzla: Z Kusljugic, M Nurkic, I Iveljic, J Kovcic. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology Cardiovasc Diabetol. 2015; 14: 133. (originalni naučni rad u vodećem naučnom časopisu međunarodnog značaja)
2.	Andreja Figurek <sup>1</sup> , Goce Spasovski, <b>Snjezana Popovic-Pejicic</b> . FGF23 Level and Intima –Media thickness are Elevated From Early Stages of Chronic Kidney Disease.Therapeutic Apheresis and Dialysis 2017; 1-9 (originalni naučni rad u vodećem naučnom časopisu međunarodnog značaja)
3.	Ivana Risović, Vlastimir Vlatković, <b>Snjezana Popovic-Pejicic</b> , Jasna Trbojević – Stanković.The relationship between leptin level, inflammation and volume status in maintenance hemodialysis patient .Therapeutic Apheresis and Dialysis DOI: 10.1111/1744-9987.12750, 2018 (originalni naučni rad u vodećem naučnom časopisu međunarodnog značaja)
4.	Andreja Figurek, <b>Snježana Popović-Pejićić</b> , Vlastimir Vlatković, Maja Travar . Intima – media thickness as an early marker of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease.Atherosclerosis .2017,T 13,H 21-27.
5.	<b>Popović-Pejićić S</b> , Soldat-Stanković V, Malešević G, Dunović S. The effect of functional insulin therapy in glycaemic parameters in type I Diabetes Mellitus. Curr Top Neurol Psych Relat Discip. 2011;Vol 19, No 2 :7-14. (originalni naučni rad u naučnom časopisu međunarodnog značaja)
6.	<b>Popović-Pejićić S</b> , Soldat Stanković V. Metformin – a new perspective an old antidiabetic drug .Cardiovascular Endocrinology 2015; 4: 17 -21 . (pregledni rad u naučnom časopisu međunarodnog značaja)
7.	Risović I, <b>Popović-Pejićić S</b> . Renal Function in Diabetes Mellitus. Curr Top Neurol Psych Relat Discip 2011; Vol 19, No 2 :24-28 (originalni naučni rad u naučnom časopisu međunarodnog značaja)

8.	Justyna Grelewska; Michał Jakubczyk; Maciej Niewada; Izabela Lipka; Guenka Petrova; Dimitar Tcharaktchiev; Zornitza Mitkova; Svetlin Tsonev; Rasa Verkauskiene; <b>Snieszana Popovic Pejicic</b> ; Dusko Vulic; Alen Seranic; Adrian Pana; Bogdan Vasile Ileanu; Petra Došenović Bonča; Karmen Janša; Vasil Valov; Giedre Jokubauskiene; Mateusz Hałdaś; Rasim Jusufovci; Razvan Ciocirlan; Jurij Stariha; Monika Russel-Szymczyk. The cost of macro- and microvascular diseases in patients with diabetes mellitus in selected Central and Eastern European countries .BMC Health Services Research,2018 (Impact factor 2,54) (originalni naučni rad u vodećem naučnom časopisu međunarodnog značaja)
9.	Petrović V, Tešanović G, Vulić D, Stanivuk Lj, <b>Popović-Pejičić S.</b> Učestalost metaboličkog sindroma kod osoba sa abdominalnom gojaznošću i njegova povezanost sa kardiovaskularnim oboljenjima. Scripta Medica, Banja Luka 2007; 38 (1): 19-23. (stručni rad u časopisu nacionalnog značaja sa recenzijom)
10.	I. Risović, <b>S.Popović-Pejičić</b> , V. Vlatković. Primjena cistatina C u određivanju jačine glomerularne filtracije kod oboljelih od tipa 2 dijabetes melitusa. Biomedicinska istraživanja, 2015; vol. 6, No. 2, pp. 99-105; (naučni rad u naučnom časopisu nacionalnog značaja sa recenzijom)
11.	Gabrijela Malešević, <b>Snježana Popović-Pejičić</b> , Valentina Soldat-Stanković, Siniša Stanković .Albuminurija i intima-media kompleks karotidnih arterija kao surogat markeri ateroskleroze kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa. Biomedicinska istraživanja 2016; 7:83-88 (originalni naučni rad u naučnom časopisu nacionalnog značaja)
12.	V.Soldat-Stanković, S.Stanković, <b>S Popović-Pejičić</b> ,G. Malešević, Insulinska rezistencija, sistemska inflamacija i aterogeni faktori rizika kod bolesnika sa koronarnom bolešću i različitim hiperglikemijskim statusom. Biomedicinska istraživanja 2016; 7(2): 90-97 (originalni naučni rad u naučnom časopisu nacionalnog značaja)

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

#### KOMENTOR:

Doc. dr. Damir Rebić, doc. na Katedri Interne medicine, Medicinski Fakultet Univerzitet u Sarajevu, Šef Klinike za nefrologiju, KCUS, Sarajevo

Diplomirao na Medicinskom fakultetu u Sarajevu 1988. godine Pripravnički staž u trajanju od šest mjeseci obavio Traumatološkoj klinici u Sarajevu. Državni ispit položio u julu 1989.godine. Postdiplomski studij pohađao 1988/1989 i 1989/1990 a sve ispite položio do februara 1997.godine sa prosječnom ocjenom 10. Specijalistički ispit, iz urologije, položio 1996. g. Magistarski rad na temu «Validacija urinarnog simptom skora Američke urološke asocijacije u dijagnozi, tretmanu i praćenju benigne hiperplazije prostate» odbranio 1998.g. Doktorsku disertaciju odbranio 2002.godine na temu “Urodinamska dijagnoza funkcionalne opstrukcije izlaza mokraćne bešike uzrokovane benignim uvećanjem prostate i korelativni odnos sa Internacionallim prostatičnim simptom (IPS) skorom”. U septembru 2003. g. izabran u nastavno zvanje docenta. Za vanrednog profesora izabran je 2008. godine. Aktivno učešće na brojnim stručnim i naučnim skupovima u zemlji i inostranstvu. 1997 - provodi tri mjeseca na klinici Massachusetts General Hospital, Boston (USA). 1998 - mjesec dana provodi u Parizu (Francuska) na Clinique du Parc Monceau i Clinique Pasteur a Vitry sur Sene 1998 - tri nedjelje boravi na klinici Kasr al Ain, Cairo ( Egipat) 1999 – provodi tri nedjelje u Zavodu za urologiju Opće bolnice "Sveti duh", Zagreb (Hrvatska) 2 2000 – dva mjeseca provodi na obuci iz domena transplantacione hirurgije u Beču (Austrija) na Univerzitetskoj klinici Allgemeinkrankenhaus (AKH) 2001 - provodi tri nedjelje u Ženevi (Švicarska) u Kantonalnoj univerzitetskoj klinici (HUG). 2005 - dva mjeseca provodi u Piedmont Hospital (Atlanta, GA, USA) na usavršavanju u

laparaskopskoj i perkutanoj urološkoj hirurgiji. 2008 – u julu dvije nedelje provodi u Univerzitetskoj klinici Großhadern Minhen u SR Njemačkoj na usavršavanju iz laparoskopske hirurgije 2009 – u aprilu pohađa Internacionalni program razvoja zdravstvenog menadžmenta (HCMD) u Sloveniji 2009 – 2010. godine završava Edukativni program u zdravstvenom menadžmentu „Upravljanje javnim ustanovama u zdravstvu“, Ekonomski fakultet Univerziteta u Sarajevu, osnovni nivo 2012 – pohađa srednji nivo programa „Kontinuirana profesionalna edukacija iz zdravstvenog menadžmenta“, Federalno ministarstvo zdravstva BiH.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Temimović R, Rašić S, <b>Rebić D</b> , Džubur A, Paralija B. Early chronic kidney disease in relation to body mass index in high risk outpatients. Folia Med. Fac. Med. Univ. Saraeiensis. 2017; 52(1): 30-34.
2.	<b>Rebić D</b> , Rašić I, Hamzić-Mehmedbašić A, Muslimović A, Unčanin S, Džemidžić J, Rašić S. Preoblikovanje karotidnih arterija i aterogeneza u bolesnika na peritonejskoj dijalizi. Acta Medica Croatica 2017; 71 (Supl.1): 19-26.
3.	Burazerović L, Dizdarević-Rekić A, Čorić A, Ajanaović S, Bećiragić A, <b>Rebić D</b> . Nephrotic syndrome as a cardinal feature of thrombotic thrombocytopenic purpura. Medical Journal. 2016; 22(4):212-21.
4.	Rebic V, Budimir A, Aljicevic M, Bektas S, Mahmutovic Vranic S, and <b>Rebic D</b> . Typing of Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus Using DNA Fingerprints by Pulsed-field Gel Electrophoresis Acta Inform Med. 2016; 24(4): 248-252.
5.	Hamzić-Mehmedbašić A, Rašić S, <b>Rebić D</b> , Lazović E, Zvizdić Š, Muslimović A. Identification of risk factors for adverse clinical outcome in patients with acute kidney injury. Folia Med. Fac. Med. Univ. Saraeiensis. 2016; 51(1): 16-21.
6.	Hamzić-Mehmedbašić A, Rašić S, Balavac M, <b>Rebić D</b> , Delić-Šarac M, Durak-Nalbantić A. Prognostic indicators of adverse renal outcome and death in acute kidney injury hospital survivors. Journal of Renal Injury Prevention (J Renal Inj Prev.) 2016; 5(2): 61-68.
7.	<b>Rebic D</b> , Rasic S, Rebic V, Herenda V. Synergism of Malnutrition, Inflammation and Fluid Load in the Development of Atherogenesis in Uremic Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. British Journal of Medicine & Medical Research 14(7): 1-12, 2016, Article no. BJMMR.24627
8.	Rašić S‡, <b>Rebic D‡</b> , Hasic S, Rašić I, Delic-Sarac M. Influence of malondialdehyde (MDA) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) on progression of carotid atherosclerosis in chronic renal disease with cardiometabolic syndrome. ‡ contributed equally to the publication Mediators of Inflammation, vol. 2015, Article ID 614357, 8 pages, 2015. doi:10.1155/2015/614357.
9.	<b>Rebić D</b> , Matovinović MS, Rašić S, Kes P, Hamzić-Mehmedbašić A. The Effect of Preserved Residual Renal Function on Left Ventricular Structure in Non-Anuric Peritoneal Dialysis Patients. Kidney Blood Press Res. 2015 Oct 4;40(5):500-508.)
10.	Muslimovic A, Rasic S, Tulumovic D, Hasanspahic S, <b>Rebic D</b> . Inflammatory Markers and Procoagulants in Chronic Renal Disease Stages 1-4. Med Arh. 2015; 69(5): 307-310).
11.	<b>Damir Rebić</b> , Almira Hadžović Džuvo, Amina Valjevac. Chronic kidney disease and endothelium. EMJ Neph.. 2015; 3(1):111-7.
12.	<b>Rebić D</b> , Rašić S, Dervišević M, Hamzić-Mehmedbašić A, Muslimović A, Hasangić E. Alteration of Cardiovascular Structure and Function in Patients Undergoing Peritoneal

	Dialysis. Cardiorenal Med 2015;5:135-144 (DOI: 10.1159/000380859)
13.	Hamzic-Mehmedbasic A, Rasic S, <b>Rebic D</b> , Durak-Nalbantic, Muslimovic A, Dzemidzic J. Renal Function Outcome Prognosis in Septic and Non-septic Acute Kidney Injury Patients. Med Arh. 2015; 69(2): 77-80.
14.	Hamzic-Mehmedbasic A, <b>Rebic D</b> , Balavac M, Muslimovic A, Dzemidzic J. Clinical Analysis of Etiology, Risk Factors and Outcome in Patients with Acute Kidney Injury. Mater Sociomed. 2015;27(2):70-74.
15.	Dzemidzic J, Rasic S, <b>Rebic D</b> , Uncanin S. Role of Hypertension and Anaemia in Left Ventricular Remodelling in Patient with Renal Allograft in the First Post.transplant Year. Mater Sociomed. 2015;27(2):104-7.
16.	<b>Damir Rebić</b> . Serum nitric oxide level and carotid arteries atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. Folia Med. Fac. Med. Univ. Sarajeviensis 2014; Vol. 49, No.2: 93-98
17.	<b>Rebić D</b> , Rašić S, Srna A, Muslimović A, Džemidić J. Uloga dislipidemije u aterogenezi bolesnika na peritonejskoj dijalizi. Acta Med Croatica 2014; Vol.68. Supl.2: 69-74.
18.	<b>Rebić D</b> , Rašić S, Rebić V. Influence of endothelin-1 and nitric oxide on left ventricular remodelling in patients on peritoneal dialysis. Renal Failure.2014; Vol.36, No.2:232-6.
19.	<b>Rebić D</b> , Rašić S, Rebić V. Impact odf Peritoneal Dialysis Treatment on Arterial Stiffness and Vascular Changes in Diabetic Type 2 and Nondiabetic Patients with End-Stage Renal Disease. International Journal of Nephrology (Int J Nephrol.) 2013;2013:681454. doi: 10.1155/2013/681454
20.	<b>Rebić D</b> , Rašić S, Valjevac A, Unčanin S, Hamzić-Mehmedbašić A. Biomarkers of Cardiovascular Remodeling in Patients on Peritoneal Dialysis. American Journal of Nephrology (Am J Nephrol). 2014 Feb 4; Vol.39, No.2:92-99. doi: 10.1159/000358261
21.	<b>Damir Rebić</b> , Senija Rašić. Cardiovascular remodelling in chronic kidney disease. European Medical Journal-Nephrology (EMJ Neph.). 2014; Vol.1:113-119.
22.	Hamzic-Mehmedbasic A, Rasic S, Zvizdic S, Muslimovic A, <b>Rebic D</b> , Mehmedovic A. Predictive Value of Rifle Criteria on Renal Function Recovery of Patients with Septic and Non-Septic Acute Kidney Injury. BANTAO journal 2012; Vol.10, No1:26-29.
23.	Rašić S, Džemidić J, <b>Rebić D</b> , Hasanagić E, Herenda V, Gojak R. Infectious complications in Patients with Kidney Allograft. Mat Soc Med. 2012; Vol.24, No.2, Suppl 1:27-28.
24.	Rašić S, Hadžović-Džuvo A, <b>Rebić D</b> , Valjevac A, Unčanin S. Endothelial dysfunction in uremic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Bosn J Basic Med Sci. 2011; Vol.11, No.3:153-157.
25.	<b>Rebić D</b> , Rašić S, Unčanin S, Džemidić J, Muslimović A, Čatović A, Mujaković A. The influence of risk factors in remodelling carotid arteries in patients undergoing peritoneal dialysis. Bosn J Basic Med Sci. 2010; Vol.10, Suppl 1:S79-S82.
26.	Džemidić J, Rašić S, Saračević A, <b>Rebić D</b> , Unčanin S, Srna A, Muslimović A. Predictors of left ventricular remodelling in kidney transplant recipients in the first posttransplant year. Bosn J Basic Med Sci. 2010; Vol.10, Suppl 1:S51-S55.
27.	Rašić S, Hadžović-Džuvo A, <b>Rebić D</b> , Unčanin S, Hadžić A, Mujaković A, Kulenović I. The metabolic syndrome in patients on peritoneal dialysis: prevalence and influence on cardiovascular morbidity. Bosn J Basic Med Sci. 2010; Vol.10, Suppl 1:S3-S7.

Да ли коментор испуњава услове?

ДА

НЕ

## IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

### IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

УЛОГА HOMOCISTEINA U PREDIKCIЈI VASKULARNE REMODELACIЈE KOD BOLESNIKA SA MANIFESTNOM DIJABETIČKOM NEFROPATIJOM

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

### IV.2 Предмет истраживања

Šećerna bolest (lat. diabetes mellitus – DM) je grupa metaboličkih bolesti koje se karakterишу hroničnom hiperglikemijom uz poremećaj u metabolizmu ugljikohidrata, lipida i proteina, nastalom zbog defekta u sekreciji inzulina ili defekta u njegovom dejstvu ili uslijed postojanja oba ova poremećaja.(1) Dijabetes nastaje sadejstvom i interakcijama različitih faktora, a prije svega genetskih faktora, faktora spoljašnje sredine i samog načina života. Šećerna bolest je vodeći uzrok hronične bubrežne bolesti (HBB) i najčešći je uzrok terminalnoga zatajenja bubrega u svijetu. (2,3) Najraniji patofiziološki mehanizmi koji dovode do nastanka dijabetičke nefropatije (DN) jesu glomerularna hiperperfuzija i hiperfiltracija, koje dovode do pojačanoga prolaska albumina kroz glomerularne kapilare, a potom i do strukturnih promjena kao što su zadebljanje bazalne membrane, hipertrofija glomerula, glomeruloskleroza, ekspanzija mezangija te oštećenja i gubitak podocita.(4) Kliničke manifestacije uključuju postupno smanjenje stope glomerularne filtracije (GFR) te povećanje izlučivanja albumina mokraćom (iako određeni broj bolesnika s tipom 2 DM-a ima nisku procijenjenu stopu glomerularne filtracije (eGFR) i bez albuminurije) (5), a rjeđe i hematuriju. Hiperglikemija, arterijska hipertenzija i povišeni holesterol aktiviraju medijatore upale, što u bolesnika s genskom predispozicijom dovodi do progresije nefropatije.(4) Albuminurija je prediktor pogoršanja bubrežne funkcije, ali ujedno i neovisni faktor rizika sveukupne smrtnosti i neželjenih kardiovaskularnih događaja, uključujući infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, ishemijsku bolest srca te perifernu arterijsku bolest.(1,6) Smanjenjem GFR-a proporcionalno raste kardiovaskularni rizik u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti.(7,8) Točan patofiziološki mehanizam ove povezanosti nije u potpunosti jasan, ali jedna je od prepostavki da većina bolesnika s dugogodišnjim dijabetes mellitusom ima generaliziranu aterosklerozu (kliničku ili subkliničku) koja se očituje različito, npr. povećanom rigiditetom arterija i visokim tlakom pulsa, i/ili znatnim porastom serumskoga kreatinina nakon uvođenja renin-angiotenzinskih blokatora u terapiju, zbog nastanka intrarenalne hipoperfuzije.(9) Smanjena koncentracija vitamina D u osoba s kroničnom bubrežnom bolešću pridonosi povećanoj vaskularnoj kalcifikaciji. (10,11) Oštećenje vaskularnoga glikokaliksa hiperglikemijom dovodi do gubitka barijere između krvi i endotela i njegove uloge u regulaciji vaskularne propusnosti za makromolekule, adheziju cirkulirajućih stanica i protokom uvjetovanu dilataciju. (12, 13) Šećerna je bolest ekvivalent koronarne bolesti srca, odnosno rizik za veliki koronarni događaj istovjetan je riziku kod postojeće srčane bolesti, što uz HBB, kao neovisan faktor rizika, znatno povećava rizik kardiovaskularnih događaja. Dobra kontrola faktora rizika za HBB, od kojih su mnogi i faktori rizika kardiovaskularnih bolesti, povezana je s njihovim boljim ishodima. (14,15) Homocistein (Hcy) se u metabolizmu metaboliše preko dva odvojena puta: 1. remetilacijom do svog prekursora metionina te 2. transsulfuracijom do hidrogen sulfida (H2S). Trenutna istraživanja pokazuju da su hiperhomocisteinemija (HHcy) i snižen nivo H2S povezani sa povećanim mortalitetom i progresijom mnogih bolesti. (16) Štetnost HHcy se ogleda u činjenici da povišen nivo homocisteina u plazmi inducira endotelijalnu disfunkciju. Endotelijalna disfunkcija posebno zahvata male krvne sudove. (17,16) Također, prema pojedinim istraživanjima provedenim na heterozigotnim miševima za cistatin B sintetazu, HHcy pospješuje

proces ateroskleroze i tromboze kod miševa. Međutim, navodi se da je patohistološki mehanizam ovakvih efekata nedovoljno razjašnjen, posebno kada je u pitanju glomeruloskleroza. (18) Djelomično objašnjenje procesa kojim HHcy može dovesti do endotelijalne disfunkcije te ateroskleroze i tromboze ponudila su istraživanja koja pokazuju da povećan nivo Hcy dovodi do oksidativnog stresa u bubregu. (19,20) Oksidativni stres u konačnici može dovesti do mezangijalne ekspanzije, disfunkcije podocita te renalne fibroze. (5) Višak Hcy u cirkulaciji se eliminiše preko bubrega i jetre. Iako se Hcy, zbog molekularne mase (135 D), može filtrirati, veća količina se ponovo preuzima tubularnom apsorpcijom. (8) Zbog toga, kao glavni procesi za smanjivanje nivoa Hcy uzimaju se provesi remetilacije i transsulforacije koji se odvijaju u bubregu. Prema tome, kod pacijenata sa hroničnom bolesti bubrega (HBB), smanjena filtracija te poremećaj regulacija enzima za transsulforaciju, povećava nivo Hcy u plazmi. (16) Hiperhomocistinemija je prepoznata kao važan faktor rizika za vaskularne promjene u opštoj populaciji i povezana je s povećanim rigiditetom arterija i s istim aterogenim efektima kao i kod HBB, TBZ i bolesnika na dijalizi. Ipak, u bolesnika s TBZ brojna istraživanja nisu uvjerljivo pokazala vrstu strukturalnih ili funkcijskih promjena na arterijama povezanih s razinom homocisteina u serumu. (21) Hiperhomocistinemija uglavnom podstiče aterotrombozu, ali njegova uloga u neateromskom arterijskom remodeliranju nije razjašnjena. (22) U studiji Riccionia i suradnika, povišena koncentracija homocisteina u plazmi povezana je s manjim rigiditetom arterija ekstremiteta, ali ne i sa zadebljanjem tunike intime arterija (IMT) velikih kapacitivnih arterija, kao što su aorta ili karotidne arterije. (23)

Предмет истраживања је подобан?

**ДА**

**НЕ**

#### **IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе**

Trenutna istraživanja pokazuju da su hiperhomocisteinemija (HHcy) i snižen nivo H2S povezani sa povećanim mortalitetom i progresijom mnogih bolesti. (16) Štetnost HHcy se ogleda u činjenici da povišen nivo homocisteina u plazmi inducira endotelijalnu disfunkciju. Endotelijalna disfunkcija posebno zahvata male krvne sudove. (17,16) Također, prema pojedinim istraživanjima provedenim na heterozigotnim miševima za cistatin B sintetazu, HHcy pospješuje proces ateroskleroze i tromboze kod miševa. Međutim, navodi se da je patohistološki mehanizam ovakvih efekata nedovoljno razjašnjen, posebno kada je u pitanju glomeruloskleroza. (18) Djelomično objašnjenje procesa kojim HHcy može dovesti do endotelijalne disfunkcije te ateroskleroze i tromboze ponudila su istraživanja koja pokazuju da povećan nivo Hcy dovodi do oksidativnog stresa u bubregu. (19,20) Oksidativni stres u konačnici može dovesti do mezangijalne ekspanzije, disfunkcije podocita te renalne fibroze. (5) Višak Hcy u cirkulaciji se eliminiše preko bubrega i jetre. Iako se Hcy, zbog molekularne mase (135 D), može filtrirati, veća količina se ponovo preuzima tubularnom apsorpcijom. (8) Zbog toga, kao glavni procesi za smanjivanje nivoa Hcy uzimaju se provesi remetilacije i transsulforacije koji se odvijaju u bubregu. Prema tome, kod pacijenata sa hroničnom bolesti bubrega (HBB), smanjena filtracija te poremećaj regulacija enzima za transsulforaciju, povećava nivo Hcy u plazmi. (16) Hiperhomocistinemija je prepoznata kao važan faktor rizika za vaskularne promjene u opštoj populaciji i povezana je s povećanim rigiditetom arterija i s istim aterogenim efektima kao i kod HBB, TBZ i bolesnika na dijalizi. Ipak, u bolesnika s TBZ brojna istraživanja nisu uvjerljivo pokazala vrstu strukturalnih ili funkcijskih promjena na arterijama povezanih s razinom homocisteina u serumu. (21) Hiperhomocistinemija uglavnom podstiče aterotrombozu, ali njegova uloga u neateromskom arterijskom remodeliranju nije razjašnjena. (22) U studiji Riccionia i suradnika, povišena koncentracija homocisteina u plazmi povezana je s manjim rigiditetom arterija ekstremiteta, ali ne i sa zadebljanjem tunike intime arterija (IMT) velikih kapacitivnih arterija, kao što su aorta ili karotidne arterije. (23)

1. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation World Health Organization, 2006
2. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49 (2 suppl 2): S12-154.
3. United States Renal Data System (USRDS). Annual data report: 2009. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2009. <http://www.usrds.org/atlas09.aspx>
4. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(8):444-52.
5. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care.* 2007;30(8):1998-2000.
6. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):581-90
7. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(8):1813-21.
8. So WY, Kong AP, Ma RC, et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and allcause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2046-52.
9. El Nahas M. Cardio-kidney-damage: a unifying concept. *Kidney Int.* 2010;78(1):14-8.
10. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F, Kinugasa E, Akizawa T. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Bone.* 2009;45 Suppl 1:S26-9.
11. Pavlović D, Josipović J, Pavlović N. Vitamin D in cardiovascular and renal disease prevention. *J Med Biochem.* 2013;32(1):11-5.
12. Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2106-11.
13. Khosla N, Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria. *Clin Lab Med.* 2006;26(3):635-53
14. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet.* 1999;353(9153): 617-22.
15. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(6): 580-91
16. Sen U, Pushpakumar SB, Amin MA, Tyagi SC. Homocysteine in renovascular complications: Hydrogen sulfide is a modulator and plausible anaerobic ATP generator. *Nitric Oxide.* 2014 Sep 15;41:27-37
17. Lenz SR, Mechanisms of homocysteine-induced atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1646-1654.
18. Dayal S, Bottiglieri T, Arning E, Maeda N, Malinow MR, Sigmund CD, Heistad DD, Faraci FM, Lenz SR: Endothelial dysfunction and elevation of S-adenosylhomocysteine in cystathione beta-synthase-deficient mice. *Circ Res* 2001; 88: 1203-1209.
19. Diez N, Perez R, Hurtado V, Santidrian S, Hyperhomocysteinaemia induced by dietary folate restriction causes kidney oxidative stress in rats. *Br J Nutr* 2005; 94: 204-210.
20. Zhang F, Siow YL, O K, Hyperhomocysteinemia activates NF-kappaB and inducible nitric oxide synthase in the kidney. *Kidney Int* 2004; 65: 1327-1338.
21. Nardi E, Palermo A, Mule G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2009; 27:633-641.
22. Bekpinar S, Unlucerci Y, Genc G, Turkmen A. Cardiovascular Risk Assessment and Homocysteine and Leptin Levels in Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Patients. *Adv Perit Dial.* 2005; 21:80-84.

23. Riccioni G, Mancini B, Di Olio E, Bucciarelli B, D'Orazio B. Protective effect of lycopene in cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008; 12:183-190.
24. Yi F, Li PL. Mechanisms of homocysteine-induced glomerular injury and sclerosis. *Am J Nephrol* 2008; 28: 254–264.
25. Shibuya N, Mikami Y, Kimura Sulfide Regulates Homocysteine-Mediated Glomerulosclerosis A.N. Friedman, A.G. Bostom, J. Selhub, A.S. Levey, I.H. Rosenberg, *The kidney 764 and homocysteine metabolism*, *J. Am. Soc. Nephrol.* 12 (2001) 2181–2189.
26. McMahon LP. Hemodynamic cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: what are the effects of intervention? *Semin Dial.* 2003;16(2):128-139.
27. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Hypertension.* 2002; 40:41-46.
28. Paoletti E, Cassottana P, Cannella G. Prevalence of left ventricular hypertrophy: some alternate thoughts. In reply. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:1148-1149.
29. Suliman ME, Baran YP, Kalantar-Zadeh K, Lindholm B, Stenvinkel P. Homocysteine in uraemia-a puzzling and conflicting story. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:16-21
30. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351(13):1296-1305.
31. Larsen T, Narala K, McCullough AP. Type 4 Cardiorenal Syndrome: Myocardial Dysfunction, Fibrosis, and Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clinic Experiment Cardiol* 2012; (3):186-190.
32. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Cheng MF, Huang JJ. Arterial stiffness correlated with cardiac remodelling in patients with chronic kidney disease. *Nephrology(Carlton).* 2007;12:591597.
33. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *JASN.* 2008; 19(2):213-216.
34. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, et al. Relationship between renal function, aortic stiffness and left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2009; 73: 1740-1745.
35. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:1069–1075.
36. Evers S, Koch HG, Grottemeyer KH, Lange B, Deufel T, Ringelstein EB. Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol* 1997; 54:1276–1282.

**Избор литературе је одговарајући?**

**ДА**

**НЕ**

#### **IV.4 Циљеви истраживања**

**Главни циљеви:**

Ispitati doprinos povišenih vrijednosti homocisteina u vaskularnoj remodelaciji kod oboljelih od dijabetesa sa različitim stepenom HBB i albuminurije. Ispitati korelaciju povišenih vrijednosti homocisteina sa stepenom HBB, ostalim faktorima kardiovaskularnog rizika, te parametrima regulacije dijabetesa kodoboljelih od dijabetesa sa HBB.

**Циљеви истраживања су одговарајући?**

**ДА**

**НЕ**

#### **IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе**

1. Radna hipoteza:

U dijabetičnih bolesnika sa manifestnom dijabetičnom nefropatijom različitog stepena albuminurije i renalne insuficijencije homocistein može predvidjeti vaskularno remodeliranje.

Doprinos homociteina u nastanku promjena cirkulatornog sistema se može odrediti serijskim mjerjenjem. Korekcija nivoa homocisteina, glikemije, arterijske hipertenzije i drugih tradicionalnih i netradicionalnih kardiovaskularnih riziko faktora može uticati na regresiju procesa vaskularnog preoblikovanja koje nastaju sa napredovanjem hronične bubrežne slabosti nastale uslijed dijabetične nefropatije.

## 2. Nulta hipoteza:

U bolesnika sa manifestnom dijabetičnom nefropatijom različitog stepena albuminurije i renalne insuficijencije homocistein ne može predvidjeti vaskularno remodeliranje. Korekcija nivoa homocisteina, glikemije, arterijske hipertenzije i drugih tradicionalnih i netradicionalnih kardiovaskularnih riziko faktora ne utiče na regresiju procesa vaskularnog preoblikovanja koje nastaju sa napredovanjem hronične bubrežne slabosti u dijabetičara nastale na terenu dijabetične nefropatije.

**Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?**

**ДА**

**НЕ**

## IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Očekuje se da će rezultati angiodinografskih analiza ukazati na značajne promjene na vaskularnom sistemu kod dijabetičnih bolesnika sa i bez razvijene dijabetične nefropatije u odnosu na kontrolnu grupu zdrave populacije. Rezultati istraživanja će determinirati faktore koji doprinose takvim promjenama. Promjene vaskularnog sistema, kao i nivoa serumskog homocisteina imaju tendencu stalne progresije i pogoršanja anatomske i funkcijalne parametara krvnih sudova.

Očekujemo da će se pokazati jasna korelacija između nivoa serumskog homocisteina sa stepenom vaskularnog oštećenja, parametrima regulacije dijabetesa, ostalim endogenim faktorima vaskularnog rizika, te stepenom bubrežnog oštećenja. Rezultati istraživanja bi trebali ukazati da korekcijom biokemijskih parametara u plazmi, dobrom kontrolom glikemije, posebno korekcijom serumskog nivoa homocisteina može dovesti do zaustavljanja, pa i regresije procesa vaskularnog remodeliranja u populaciji bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2.

**Очекивани резултати представљају значајан научни допринос?** **ДА** **НЕ**

## IV.7 План рада и временска динамика

Prospektivno i komparativno, deskriptivno i analitičko istraživanje odnosa determinirajućih faktora vaskularnog rizika i bolesti krvnih sudova oboljelih od dijabetesa sa razvijenom dijabetičnom nefropatijom u Kliničkom centru Univerziteta u Sarajevu, Bosna i Hercegovina. U ispitivanje će biti uključeno 120 osoba oboljelih od dijabetesa, sa dijabetičnom nefropatijom, kao i onih sa urednom bubrežnom funkcijom, koji će se pratiti kroz jednogodišnji period. Biće obuhvaćeni pacijenti stariji od 18 godina sa dijagnosticiranim dijabetesom tip 2 i dijabetičnom nefropatijom prema važećim kriterijima, kao i pacijenti oboljni od dijabetesa bez dijabetične nefropatije.

U ispitivanju će se koristiti i ranija medicinska dokumentacija pacijenata kao i anamnistički podaci u cilju zadovoljavanja kriterijuma za uključivanje u studiju.

Svi pacijenti sa verifikovanom dijagnozom šećerne bolesti tipa 2 će biti podijeljeni u dvije grupe zavisno od dužine trajanja bolesti (do 5 i preko 5 godina) i kliničko-laboratorijskog statusa bubrežne funkcije, odnosno dijabetične nefropatije. Biće obuhvaćeni svi pacijenti koji zadovoljavaju uključujuće kriterijume bez obzira na način regulacije osnovnog oboljenja (80 osoba oboljelih od dijabetesa sa narušenom funkcijom bubrega različitog stepena hronične insuficijencije i 40 osoba oboljelih od dijabetesa sa urednom bubrežnom funkcijom procijenjenom pomoću eGFR). Kontrolnu grupu bolesnika će činiti osobe koje nisu oboljele od

dijabetesa i koje nemaju narušene funkcije bubrega (40 ispitanika).

Osobe za kontrolnu grupu će biti regrutovane iz grupe studenata medicine šeste godine Medicinskog fakulteta u Sarajevu te zdravih uposlenika Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu.

Svi oboljeli od dijabetesa će imati programiran režim kontrolnih pregleda tokom jednogodišnjeg perioda istraživanja, u tromjesečnim intervalima, odnosno ukupno pet pregleda. Ispitanici iz kontrolne grupe će na pregled doći dva puta, na početku i na kraju ispitivanja.

Istraživanja će trajati godinu dana (sept 2019. – sept 2020. god).

Laboratorijske pretrage, uključujući serumski nivo homocisteina, HbA1c, folne kiseline i vitamina B12, vitamina D i paratireoidnog hormona će se raditi na Klinici za biohemiju i Klinici za nuklearnu medicinu i endokrinologiju KCUS kod svih ispitanika. Pacijentima koji su oboljeli od dijabetesa krv će biti uzorkovana 5 puta tokom istraživanja, osim paratireoidnog hormona, vitamina D i homocisteina koji će uzorkovati 3 puta (na početku, nakon 6 mjeseci i na kraju istraživanja). Zdravim osobama iz kontrolne grupe laboratorijske analize će biti uzete jedan puta tokom istraživanja i to na početku istraživanja. Volumen krvi koji će biti uzorkovan po jednoj posjeti je 5 ml, odnosno ukupno 25 ml za grupu oboljelih od dijabetesa, a 5 ml za grupu zdravih ispitanika kontrolne grupe tokom jednogodišnjeg praćenja.

Pored HbA1c kod ispitanika oboljelih od dijabetesa regulacija dijabetesa će se procijeniti i na osnovu profila glikemije dobijenog samokontrolom.

Procjena vaskularnog sistema srednje velikih krvnih sudova će se uraditi kolordoplarskom analizom karotidnih arterija od strane angiologa koji neće biti upoznat sa ciljevima studije.

Promjene na velikim krvnim sudovima će se procjeniti RTG snimkom, a na osnovu prisustva aterosklerotskih promjena aorte.

Promjene na malim krvnim sudovima će biti procijenjene tokom istraživanja na osnovu oftalmološkog nalaza procjene stanja vaskularnog plesusa retine.

#### План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.8 Метод и узорак истраживања

Prospektivno i komparativno, deskriptivno i analitičko istraživanje odnosa determinirajućih faktora vaskularnog rizika i bolesti krvnih sudova oboljelih od dijabetesa sa razvijenom dijabetičnom nefropatijom u Kliničkom centru Univerziteta u Sarajevu, Bosna i Hercegovina. U ispitivanje će biti uključeno 120 osoba oboljelih od dijabetesa, sa dijabetičnom nefropatijom, kao i onih sa urednom bubrežnom funkcijom, koji će se pratiti kroz jednogodišnji period. Biće obuhvaćeni pacijenti stariji od 18 godina sa dijagnosticiranim diabetesom tip 2 i dijabetičnom nefropatijom prema važećim kriterijima, kao i pacijenti oboljni od dijabetesa bez dijabetične nefropatije.

Kontrolnu grupu bolesnika će činiti osobe koje nisu oboljele od dijabetesa i koje nemaju narušene funkcije bubrega (40 ispitanika).

#### Kriteriji za uključivanje pacijenata u studiju:

Pacijenti oboljni od šećerne bolesti tipa 2 bez albuminurije i uredne bubrežne funkcije procjenjene sa eGFR.

Pacijenti oboljni od šećerne bolesti tipa 2 sa albuminurijom ranga mikroalbuminurije ili makroalbuminurije i narušene bubrežne funkcije procjenjene pomoću eGFR.

Pacijenti kardijalno kompenzirani i normotenzivni u momentu započinjanja studije

Pacijenti koji su dali informativni pristanak za uključenje u studiju.

#### Kriteriji za neuključivanje pacijenata u studiju:

Pacijenti koji su oboljni od šećerne bolesti tipa 1

Bolesnici sa proteinurijom uzrokovanom drugim etiološkim faktorima i bolestima (automune bolesti, porećej rada tireoidne žlijezde, neoplastični procesi...)

Pacijenti sa renalnom insuficijencijom nedijabetične etiologije  
Pacijenti s dokazanim srčanim valvularnim manama te sekundarnim posljedicama arterijske hipertenzije  
Pacijenti s dokazanim promjenama perifernih arterija idiopatske naravi ili uzrokovane specifičnim upalnim promjenama  
Pacijenti koji ne potpišu informativni pristanak za uključenje u studiju.

#### **Kriteriji za isključivanje pacijenata iz studije:**

Pacijenti koji su tokom istraživanja razvili terminalnu renalnu insuficijenciju i započeli dijalizni tretman  
Pacijenti sa verificiranom akutnom vaskularnom trombozom  
Pacijenti koji tokom ispitivanja razviju cerebrovaskularni incident  
Pacijenti koji nisu dolazili na planirane kontrolne preglede.

#### **Kriteriji za uključivanje u kontrolnu grupu ispitanika:**

Životna dob od 18 – 65 god  
Osobe bez dijabetesa  
Osobe sa urednom bubrežnom funkcijom  
Normotenzivne osobe bez anamnističkih podataka o CV i KV incidentu  
Koje su dale informirani pristanak za uključenje u studiju

#### **Metode rada**

Bazalno svakom bolesniku će se uraditi klinička procjena prisutnosti vaskularnog oboljenja. Potvrditi će se prisustvo dijabetične bolesti sa razvijenom bubrežnom komplikacijom, odnosno dijabetičnom nefropatijom, procijenjene na osnovu albuminurije. Funkcija bubrega će biti procijenjena na osnovu nivoa cystatina C, uree, kreatinina i eGFR. U tromjesečnim intervalima će se pratiti vrijednosti krvnog tlaka, BMI, te laboratorijskih parametara krvi relevantnih za vaskularni rizik: hemoglobin, urea, kreatinin, mineralogram, proteinogram, proteinurija, lipidni profil, glikemija sa HbA1c, CRP, dok će se koncentracija PTH, vitamina D i homocisteina uraditi na startu ispitivanja, nakon 6 mjeseci i nakon jednogodišnjeg intervala praćenja.

Predviđeni osnovni laboratorijski nalazi će biti urađeni standardnim metodama na Klinici za kliničku kemiju i biokemiju KCU Sarajevo. Nivo intaktnog parathormona i vitamina D će biti određivana radioizotopski na Klinici za nuklearnu medicinu i endokrinologiju KCU Sarajevo. Angiodinografsko ispitivanje i angioški fizikalni pregled će biti obavljen na Klinici za bolesti srca, krvnih sudova i reumatizam KCU Sarajevo od strane angiologa, koji nema uvid u fazu kliničkog ispitivanja. Procijeniti će se debljina IMT, unutrašnji promjer karotidnih arterija, hemodinamski parametri protoka krvi kroz zajedničke karotidne arterije (end diastolic velocity (EDV) i peak systolic velocity (PSV)).

RTG snimak aorte će biti urađen na Klinici za radiologiju, na početku i na kraju ispitivanja, gdje će se utvrditi pozitivan ili negativan nalaz prisustva aterosklerotskih plakova na istim.

Procjena stanja retinalne mikrocirkulacije će biti urađena od strane oftalmologa koji neće biti upoznat sa fazom kliničkog ispitivanja.

**Метод и узорак су одговарајући?**

**ДА**

**НЕ**

#### **IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад**

Predviđeni osnovni laboratorijski nalazi će biti urađeni standardnim metodama na Klinici za kliničku kemiju i biokemiju KCU Sarajevo. Nivo intaktnog parathormona i vitamina D će biti određivana radioizotopski na Klinici za nuklearnu medicinu i endokrinologiju KCU Sarajevo. Angiodinografsko ispitivanje i angioški fizikalni pregled će biti obavljen na Klinici za bolesti srca, krvnih sudova i reumatizam KCU Sarajevo od strane angiologa, koji nema uvid u fazu kliničkog ispitivanja.

RTG snimak aorte će biti urađen na Klinici za radiologiju, a procjena stanja retinalne mikrocirkulacije će biti urađena od strane oftalmologa na Klinici za one bolesti KCU Sarajevo.

**Услови за експериментали рад су одговарајући?** ДА НЕ

#### IV.10 Методе обраде података

Statistička obrada dobivenih podataka bit će urađena primjenom SPSS programa. Za utvrđivanje normalne distribucije ispitivanih varijabli koristit će se Kolmogorov-Smirnov test. Rezultati istraživanja će biti izraženi kao srednja vrijednost i standardna devijacija (za varijable sa normalnom distribucijom) i kao medijana sa interkvartilnim rasponom (za varijable koje nemaju normalnu distibuciju). Statistička značajnost razlika srednjih vrijednosti između ispitivanih grupa bit će određena korištenjem ANOVA metode i t-testa za varijable sa normalnom distribucijom, odnosno Kruskal-Wallis i Mann-Whitney testa za varijable koje nemaju normalnu distribuciju. Koeficijent korelacijske za praćene varijable će biti određivan po Spearman-u. Testovima regresije identificirat će se neovisna udruženost praćenih prediktora, te identificirati determinirajući faktori vaskularnih bolesti kod ispitanika. Prihvaćena statistička značajnost će biti na razini  $p<0,05$ .

Rezultati će biti prikazani pomoću tablica kontigencije i grafikonima.

**Предложене методе су одговарајући?** ДА НЕ

#### В ЗАКЉУЧАК

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

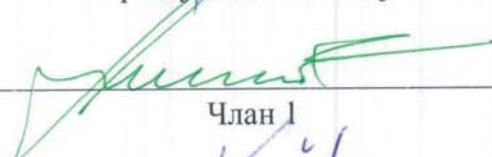
#### Образложење:

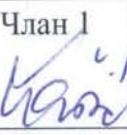
Kandidat prim dr. Bosanko Horozić ispunjava sve uslove potrebne za odobrenje teme za izradu doktorske teze u skladu sa propisima. Predložena tema "Uloga homocisteina u predikciji vaskularne remodelacije kod bolesnika sa manifestnom dijabetičnom nefropatijom „, je aktuelna, nedovoljno istražena i zanimljiva sa naučnog i stručnog aspekta.

Članovi komisije upućuju ocjenu Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci sa prijedlogom da se tema prihvati i odobri dalja izrada doktorske disertacije.

Датум:

  
Предсједник комисије

  
Члан 1

  
Члан 2