

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI  
FAKULTET:**



**IZVJEŠTAJ**

*o ocjeni podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske teze*

**PODACI O KOMISIJI**

Na osnovu člana 149. Zakona o visokom obrazovanju (" Službeni Glasnik Republike Srpske", br 73/10, 104/11, 84/12, 108/13 i 44/15), člana 54. Statuta Univerziteta u Banjoj Luci i člana 18. Statuta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, Nastavno-naučno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, na I redovnoj sjednici održanoj dana 02.11.2016 godine, donijelo je Odluku broj:18/3.764/2016 o imenovanju komisije za ocjenu podobnosti teme i kandidata mr sci. Gabrijele Malešević za izradu doktorske teze pod naslovom :., **Značaj markera hronične inflamacije niskog stepena u detekciji subkliničke ateroskleroze kod oboljelih od dijabetes melitusa tipa 2“** u sastavu:

1. Prof.dr Duško Vulić, vanredni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet u Banjoj Luci, predsjednik komisije.
2. Prof.dr Snježana Popović Pejičić, redovni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet u Banjoj Luci, član.
3. Prof. dr Milena Mitrović, vanredni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet u Novom Sadu, član.

Sastav komisije sa naznakom imena i prezimena svakog člana, zvanje, naziv uže naučne oblasti za koju je izabran u zvanje, naziv univerziteta i fakulteta u kojem je član komisije stalno zaposlen.

**1. BIOGRAFSKI PODACI, NAUČNA I STUČNA DJELATNOST KANDIDATA**

Gabrijela Malešević je rođena 19.09.1976 godine u Bihaću. Osnovnu školu je završila u Ključu, a srednju medicinsku školu u Banja Luci. Medicinski fakultet je završila u Banja

Luci 2006 godine. Zaposlena je u UKC RS Banja Luka na Klinici za unutrašnje bolesti- Odjeljenje centra za dijabetes sa endokrinologijom od 2007 godine do danas. 2009. godine završila je edukaciju za implantaciju insulinske pumpe i monitoring oboljelih od dijabetesa na terapiji spoljnom portabilnom insulinskom pumpom u KC Banja Luka i KC Srbija, a kvalifikaciju edukatora za oboljele od dijabetesa na intenziviranom režimu insulinske terapije po „Dizeldorf“ modelu stekla je na Sveučilišnoj klinici Vuk Vrhovac u Zagrebu. Završila je edukaciju CW Doppler sonografija i Color Duplex ultrasonografije 2009. godine na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KC Srbija, a sledeće godine i edukaciju iz ultrasonografije abdomena i mekih tkiva na odjeljenju za abdominalnu ultrasonografiju u KC Srbija. Specijalistički ispit iz oblasti interne medicine je položila 2013. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci sa odličnom ocjenom. Subspecijalizantski staž iz endokrinologije i dijabetologije obavila je u Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u Beogradu u trajanju 12 mjeseci, a subspecijalistički ispit položila je aprila 2016 godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu sa najvišom ocjenom.

Magistrasku tezu pod nazivom „ Uduženost mikroalbuminurije i zadebljanja intime i medije karotidnih arterija kao marker ishemijske bolesti srca kod oboljelih od diabetes mellitusa tip 2., odbranila je u januaru 2016 godine.

Poznavanje jezika: Engleski jezik (odlično znanje pisanog i govornog jezika) Njemački jezik (osnovni nivo) ; Ruski jezik (osnovni nivo)

### **Usavršavanje iz oblasti endokrinologije i dijabetologije**

- 1.Sertifikat o učešću na Prvom kongresu endokrinologa Srbije sa internacionalnim učešćem Beograd, Srbija, 2008; (međunarodni nivo)
- 2.Sertifikat o učešću na Insights into Diabetes Management at Roche Diagnostic, Mannheim, Germany, 2008; (međunarodni nivo)
- 3.Sertifikat o treningu: Association for Good Clinical Practice (GCP), trening. Medicinski fakulteta, Univerzitet u Banjoj Luci i Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2008;(međunarodni nivo)
- 4.Sertifikat o učešću na simpozijumu Heart Failure in Diabetic Patients: State of the art in Diagnosis and Management, Vršac, Srbija, 2009; (međunarodni nivo)
- 5.Sertifikat o učešću na Prvom kongresu endokrinologa Srbije sa internacionalnim učešćem Beograd , Srbija, 2008; (međunarodni nivo)
- 6.Sertifikat o učešću ESPEN Life-Long Learning Programme on Clinical Nutrition and

Metabolism, Fruška gora, Republika Srbija, 2009; (međunarodni nivo)

7.Sertifikat o učešću na 6. srpskom kongresu o šećernoj bolesti sa međunarodnim učešćem ,Beograd 2009 ;(međunarodni nivo)

8.Sertifikat o učešću na 4<sup>th</sup> Croatian Diabetes Congress with International participation. Bol ,Brač, 2009; Hrvatska (međunarodni nivo)

9.Sertifikat o učešću na 5<sup>th</sup> Croatian Diabetes Congress with International participation. Šibenik ,2010 ;Hrvatska (međunarodni nivo)

10.Sertifikat o učešću u Diabetes Forum,Warsaw, Poland, 2012; (međunarodni nivo)

11.Sertifikat o učešću na 8. srpskom kongresu o šećernoj bolesti sa internacionalnim učešćem, Beograd, 2013; (međunarodni nivo)

12.Sertifikat o učešću na Prvom kongresu dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Banja Luka, 2013 ; (međunarodni nivo)

13.Sertifikat o učešću u Diabetes Forum, Madrid , Spain, 2013 ;(međunarodni nivo)

14.Sertifikat o učešću na Simpozijum o bolesti štitne žlijezde, Teslić, Republika Srpska;2014

15.Sertifikat o učešću u Diabetes Forum, Berlin, Germany, 2014; (međunarodni nivo)

16.Sertifikat o učešću na 50 th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD, Viena, Austria, 2014; (međunarodni nivo)

17.Sertifikat o učešću na 4. Kongresu endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem Beograd, 2014; ( međunarodni nivo)

18.Sertifikat o učešću na 4. Kongresu endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem Beograd, 2014; ( međunarodni nivo)

19.Sertifikat o učešću na 50 th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD, Viena, Austria, 2014; (međunarodni nivo)

20.Sertifikat o učešću na Simpozijumu Dijabetes i kardiovaskularno zdravlje , Banja Luka, Republika Srpska; 2014

21.Sertifikat o učešću na “51<sup>th</sup> Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes – EASD, Stokholm, Sweden;2015 (međunarodni nivo)

22.Sertifikat o učešću na“ Prvom srpskom kongresu o menopauzi i involutivnom hipogonadizmu, Beograd, Srbija; 2015 (međunarodni nivo)

23.Sertifikat o učešću na RISE seminaru, Budapest, Hungary; 2015 (međunarodni nivo)

24.Sertifikat o učešću International Forum for the Advancement of Diabetes Reaserch and Care, Athens, Greece; 2015; (međunarodni nivo)

25.Sertifikat o učešću na 9. srpskom kongresu o šećernoj bolesti sa internacionalnim

učešćem, Beograd, 2015; (međunarodni nivo)

26.Sertifikat o učešću na simpozijumu sa međunarodnim učešćem „ Simpozijum:Dijabetes , gojaznost i metabolički sindrom „ Banja Luka; 2015

27.Sertifikat o učešću na Simpozijumu-Bolesti hipofize i hipotalamusa, Stara planina, Republika Srbija; 2015

28.Sertifikat o učešću na stručnom skupu Savremeni pristup dijagnostici i terapiji dijabetesnog stopala, BanjaLuka, Republika Srpska; 2016

29.Workshop “Edukacija oboljelih od šećerne bolesti na intenziviranom režimu insulinske terapije – “Duesseldorf” model “– edukator. april 2008 , Zagreb (međunarodni nivo)

30.Sertifikat o osposobljenosti za rad sa insulinskom pumpom Minimed 508 i Paradigm 712/722.BanjaLuka 2009; 2010 (međunarodni nivo)

31.Sertifikat o obavljenoj obuci za VW Doppler sonografija i Color Duplex ultrasonografija , Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Klinički centar Srbije; Beograd 2009; ( međunarodni nivo)

32.Sertifikat o obavljenoj obuci iz ultrasonografija abdomena i mekih tkiva; Klinički centar Srbije; Beograd 2009; ( međunarodni nivo)

### **Realizovani projekat**

1.Projekat European Survey of Cardiovascular Disease Prevention and the Diabetes: Euroaspire IV, 2013/2014; saradnik na Projektu iz Republike Srpske, BIH .(realizovan međunarodni naučni projekat u svojstvu saradnika na Projektu )

2. Projekat “Poremećaj parametara koštanog metabolizma kod pacijenata sa inflamatornim bolestima crijeva“ 2010 god. Projekat je prihvaćen od strane Ministarstva nauke i tehnologije Republike Srpske-učesnik u izradi projekta

### **Iskustvo u kliničkim studijama**

1.Klinička studija GFT505-210-5, faza 2 a. Multicentrična randomizirana dvostrukoslijepa i placebo kontrolisana studija faze 2a.Pilot studija za ocjenjivanje efikasnosti i bezbednosti GFT505 80mg koji se daje oralno 1x dnevno tokom 12 sedmica kod pacijenata sa dijagnozom dijabetes melitus tip 2. Studija se provodila 6 mjeseci i okončana 2011 ;

**Gabrijela Malešević** u svojstvu koistraživača iz Republike Srpske.(realizovan međunarodni naučni projekat u svojstvu koistraživača).

2.Klinička studija faza 3, Fenopra studija (randomizovano, dvostruko slijepo, paralelno

ispitivanje delotvornosti i bezbednosti kod pacijenata sa visoko rizičnom koronarnom srčenom bolesti sa mešanom dislipidemijom, tokom 12 sedmica upotrebe fiksne doze kombinacije Fenofibrata 160 mg i Pravastatina 40 mg (PRAVAFENIX) u odnosu na Atorvastatin 20 mg – FENOPRA –III-12-1(Comac medical )sponzor Laboratories SMB S.A;Rue de la pastorale, 26-28 .1080 Brussels, Belgium(2013/2014 ) **Gabrijela Malešević** u svojstvu koistraživača iz Republike Srpske. (realizovan međunarodni naučni projekat u svojstvu koistraživača)

### **Članstvo u profesionalnim udruženjima**

1. Član European Association for the Study of Diabetes (EASD)
2. Član Internacionalne asocijacije doktora medicine jugoistočne Evrope
3. Član Udruženja za osteoporozu Republike Srpske
3. Član Društva doktora medicine Republike Srpske
4. Član Komore doktora medicine Republike Srpske
5. Član udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske

### **Bibliografija**

#### **Radovi objavljeni u međunarodnim časopisima**

1. Popović-Pejičić S, 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)
2. Milena Brkic, Svetlana Vujovic, Maja Franic Ivanisevic, Miomira Ivovic<sup>2</sup>, Milina Tancic Gajic, Ljiljana Marina, Marija Barac, Branko Barac, Alekasandar Djogo, **Gabrijela Malešević**, Damir Franic. The Influence of Progesterone Gel Therapy in the Treatment of Fibrocystic Breast Disease of Open Journal of Obstetrics and Gynecology (OJOG). 2016; Vol.6 No.5: 334-341 (originalni naučni rad u naučnom časopisu međunarodnog značaja)
3. Viveca Gyberg, Dirk De Bacquer, Guy De Backer, Catriona Jennings, Kornelia Kotseva, Linda Mellbin, Oliver Schnell, Jaakko Tuomilehto, David Wood, Lars

Ryđén,<sup>1</sup> Philippe Amouyel, Jan Bruthans, Almudena Castro Conde, Renata Cifkova, Jaap W. Deckers, Johan De Sutter, Mirza Dilic, Maryna Dolzhenko, Andrejs Erglis, Zlatko Fras, Dan Gaita, Nina Gotcheva, John Goudevenos, Peter Heuschmann, Aleksandras Laucevicius, Seppo Lehto, Dragan Lovic, Davor Miličić, David Moore, Evagoras Nicolaides, Raphael Oganov, Andrzej Pająk, Nana Pogossova, Zeljko Reiner, Martin Stagmo, Stefan Störk, Lale Tokgözoğlu, Dusko Vulic, and On behalf of the EUROASPIRE Investigators Bosnia and Herzegovina: Bosnia and Herzegovina Centre for Medical Research and Development Health Care, Banja Luka: D Vulic\*, D Djekic. Clinical Centre, Banja Luka: **G Malešević**, S Pejčic, 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 naučnom časopisu međunarodnog značaja)

#### **Radovi objavljeni u časopisima nacionalnog značaja**

1. **Gabrijela Malešević**, Snježana Popović-Pejičić, 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)

#### **Radovi u zborniku radova međunarodnog naučnog skupa (štampani u apstraktu)**

1. Popović-Pejičić S, Rodić D, Radošević B, Berić D, Burgić-Radmanović M, **Malešević G**, Dunovic S. Cardiovascular tests importance in diagnostic of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Controversis to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHY), Barcelona, 2008; Book of abstracts :(naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

2. Popović-Pejičić S, Rodić D, Berić D, Radošević B, Soldat V, **Malešević G**. Diabetic autonomic Neuropathy – predispose microvascular complications in

Diabetic type 2 . Contro –versis to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHY), Barcelona,2008 ; Book of abstract (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

3. Popović-Pejičić S, **Malešević G**, Soldat Stankovic, Radosevic B. Uticaj strukturisane edukacije na regulaciju glikemije kod osoba sa dijabetesom tipa 1. 2 Kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd ,2011; Knjiga abstrakta:A 47 (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

4. Vuković B, Soldat-Stanković V, **Malešević G**, Carić B , Popović-Pejičić S. Liječenje adultnog dijabetesa insulinskom pumpom u Republici Srpskoj. Zbornik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske. Knjiga sažetaka 1. Kongresa dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Banja Luka , 2013;92-9 (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

5. Vuković B, Bojić M, Popović-Pejičić S, Grbić A, Soldat Stanković V, **Malešević G**. Uloga kontrolisane fizičke aktivnosti na insulinsku rezistenciju i parametre metaboličkog sindroma : poređenje pacijenata sa tipom 2 dijabetesa i nedijabetičara . Zbornik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske .Knjiga sažetaka 1.Kongresa dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim ,Banja Luka , 2013;164-165.(naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

6. Grbić A, Popović-Pejičić S. Vuković B, Bojić M , **Malešević G**. Tretman tipa 2 dijabetesnih bolesnika sa sekundarnim neuspjehom oralne terapije –terapijska dilema ili izazov ? Zbornik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske .Knjiga sažetaka 1.Kongresa dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem ,Banja Luka, 2013;194-195. (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

7. **Malešević G** ,Carić B, Soldat-Stanković V, Popović-Pejičić S, Brkić M, Malinović J, Vuković B. Uticaj metode brojanja ugljenih hidrata i prilagođene doze kratkodjelujućih insulina na glikoregulaciju kod oboljelih od dijabetes melitus tipa 1. Zbornik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske .Knjiga sažetaka 1.Kongresa dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem ,Banja Luka ,2013;196-197. (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u

zborniku izvoda radova)

8. Brkić M, Vrhovac Z, **Malešević G**, Berić D, Soldat Stanković V, Popović-Pejičić S, Šormaz LJ, Grbić A. Parametri glikoregulacije i rezistencije na insulin u zavisnosti od stepena tolerancije glukoze i postojanja ishemijske bolesti srca. Zbornik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske. Knjiga sažetaka 1. Kongresa dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Banja Luka, 2013;198-199. (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

9. Soldat Stanković V, **Malešević G**, Stanković S, Pejičić S, Carić B, Brstilo J. Perfuziona scintigrafija miokarda u dijagnostici koronarne bolesti u dijabetesu. Zbornik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske. Knjiga sažetaka 1. Kongresa dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Banja Luka, 2013;202-203. (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

10. Rakita G, **Malešević G**, Bojić M, Grbić A, Brkić M, Popović-Pejičić S. Prisutnost mikrovaskularnih komplikacija kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom tipa 2. Zbornik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske. Knjiga sažetaka 1. Kongresa dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Banja Luka, 2013;282-283. (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

11. **Malešević G**, Soldat Stanković V, Stanković S, Popović-Pejičić S, Kovačević S, Carić B, Grbić A. Uloga perfuzione scintigrafije miokarda u procjeni kardiovaskularnog rizika kod osoba sa tipom 2 dijabetesa. Zbornik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske. Knjiga sažetaka 1. Kongresa dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Banja Luka, 2013;314-315. (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

12. Carić B, **Malešević G**, Soldat Stanković V, Malinović J, Bokonjić D, Vuković B, Baroš I. Incidenca šećerne bolesti tipa 1 u Republici Srpskoj u periodu 1998-2010. u Starosnoj Grupi 0-14 godina. Zbornik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske. Knjiga sažetaka 1. Kongresa dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Banja Luka, 2013;310-311. (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)



13. Jelena Malinović, D. Đuranović, S. Miljković, S. Mavija, B. Carić, **G. Malešević**. Hiperglikemija kod pacijenata sa akutnim moždanim udarom. Zbornik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske. Knjiga sažetaka 1. Kongresa dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Banja Luka, 2013;308-309. (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

14. Valentina Soldat Stanković, **Gabrijela Malešević**, Siniša Stanković, Blazenko Vuković, Mirjana Bojić, Milena Brkić. Dijastolna disfunkcija i perfuzija miokarda u dijabetesu tipa 2 Zbornik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske. Knjiga sažetaka 1. Kongresa dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Banja Luka, 2013;316-317. (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

15. Grbić A, Lakić Lj, Kovačević M, Soldat V, **Malešević G**. Dijabetička ketoacidoza učestalost i iskustva. Zbornik sažetaka sa 6. srpskog kongresa o šećernoj bolesti sa međunarodnim učešćem, Beograd 2010. (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

16. Lakić Lj, Grbić A, **Malešević G**. Metformin-rezultati i iskustva u terapiji diabetes mellitus tip 2. Zbornik sažetaka 6. srpskog kongresa o šećernoj bolesti sa međunarodnim učešćem, Beograd 2010. (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

17. A. Grbić, **G. Malešević**, V. Soldat Stanković. Sekundarni neuspjeh oralne terapije u pacijenata sa tipom 2 šećerne bolesti – terapijske mogućnosti 4. Kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem; Beograd 2014. (naučni rad na skupu međunarodnog značaja štampan u zborniku izvoda radova)

#### **Radovi u zborniku radova međunarodnog naučnog skupa (štampani u celini )**

1. Lj. Lakić, A. Grbić, B. Radošević, **G. Malešević**. Diabetes mellitus sa komplikacijama Drugi međunarodni kongres- Ekologija, zdravlje i sport; Banja Luka; 2008; Zbornik radova (originalni naučni rad na naučnom skupu međunarodnog značaja štampan u cjelini)

2. Lj. Lakić, A. Grbić, M. Kovačević, B. Radošević, **G. Malešević**. Diabetes mellitus i starije životno doba Drugi međunarodni kongres- Ekologija, zdravlje, rad i sport- Banja Luka; 2008; Zbornik radova (originalni naučni rad na naučnom skupu

međunarodnog značaja štampan u cjelini)

3. Popović –Pejičić S, Rodić D, Radošević B, Berić D, Burgić-Radmanović M, **Malešević G**, Dunović S. Značaj primjene kardiovaskularnih testova u dijagnostici dijabetesne kardiova Sekundarni neuspjeh oralne terapije u pacijenata sa tipom 2 šećerne bolesti – terapijske mogućnosti skularne autonomne neuropatije. Treći međunarodni kongres-Ekologija, zdravlje, rad i sport, Banja Luka , 2009; Zbornik radova : 94-104. (originalni naučni rad na naučnom skupu međunarodnog značaja štampan u cjelini)

4. Popović-Pejičić, Burgić-Radmanović M, Soldat-Stanković V, **Malešević G**. Uticaj depresije na metaboličku kontrolu dijabetesa. Drugi kongres doktora medicine Republike Srpske, Banja Vrućica, Teslić, 2011 Zbornik radova : 13-17. (originalni naučni rad na naučnom skupu međunarodnog značaja štampan u cjelini)

5. Siniša Stanković, **Gabrijela Malešević**, Milan Skrobić. Perfuziona scintigrafija miokarda u procjeni sistolne funkcije lijeve komore bolesnika sa dijabetesom tip 2. Osmi kongres ekologija, zdravlje, rad, sport ; Banja Luka 2016; Zbornik radova 378-383. (originalni naučni rad na naučnom skupu međunarodnog značaja štampan u cjelini)

6. **Gabrijela Malešević**, Snježana Popović Pejičić; Valentina Soldat Stanković. Analiza povezanosti prisustva mikroalbuminurije i ishemijske bolesti srca u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa . Osmi kongres ekologija, zdravlje, rad, sport ; Banja Luka 2016; Zbornik radova 239-243.(originalni naučni rad na naučnom skupu međunarodnog značaja štampan u cjelini)

#### **Radovi u zbornicima sa nacionalnih naučnih skupova**

1. Soldat Stanković V, Stanković S, **Malešević G**, Popović-Pejičić S, Bojić M. Perfuziona scintigrafija miokarda u dijagnostici koronarne bolesti u dijabetesu Zbornik radova 8 radioniceo dijabetesu i komplikacijama, Kopenhagen, Nacionalna i univerzitetska biblioteka Bosne i Hercegovine, Sarajevo,2014 ;128-136.(rad u zborniku radova sa nacionalnog stručnog skupa)

- a) Navesti neophodne biografske podatke: školovanje, uspjeh u toku školovanja, kretanje u službi, rezultati naučnoistraživačkog ili stručnog rada, javna priznanja, društvene aktivnosti i poznavanje stranih jezika;  
b) U prilogu bigrafije dostaviti spisak objavljenih naučnih radova..

---

## 2. ZNAČAJ I NAUČNI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

### ZNAČAJ ISTRAŽIVANJA

Predložena tema doktorske disertacije pod nazivom “ Značaj markera hronične inflamacije niskog stepena u detekciji subkliničke ateroskleroze kod oboljelih od dijabetes melitusa tipa 2“ je aktuelna i nedovoljno istražena, kako sa kliničkog tako i sa naučnog aspekta. S obzirom da prevalenca nije ishemijske miokarda kod dijabetičke populacije varira u rasponu od 12% do skoro 57% u različitim istraživanjima, ova visoka varijabilnost ukazuje na teškoće u procjeni isplativosti skrininga i na potrebu da se definiše stepen kardiovaskularnog rizika u pacijenata sa T2DM sa asimptomatskom IBS, koji bi mogli da imaju korist od skrininga. Nije preporučeno procjenjivati rizik od CVD kod pacijenata sa DM bazirano na riziko skorovima razvijenih za opštu populaciju, zbog toga je skrining za detekciju subkliničke ateroskleroze u dijabetičara sa asimptomatskom ishemijskom bolešću predmet značajne kontroverze, preporuke se zasnivaju na procjeni tradicionalnih faktora rizika , dok netradicionalni faktori rizika još uvijek nisu uvršteni u rutinsko određivanje u procjeni kardiovaskularnog rizika kod oboljelih od DM te ne postoje još uvijek jasne smjernice. Značaj istraživanja je u tome da se dokaže da udruženi nalaz povećanja faktora hronične inflamacije niskog stepena ( IL-6 i hs-CRP) i povećane debljine IMK karotidnih arterija predstavlja marker postojanja subkliničke ateroskleroze i time povećanog rizika od nastanka IBS kod asimptomatskih pacijenata sa T2DM. Pravovremeno identifikovanje ove grupe oboljelih od T2DM omogućilo bi rano provođenje interventnih mjera u cilju usporavanja progresije IBS, te na taj način značajno smanjila stopu morbiditeta i mortaliteta. Očekuje se da će rezultati ovog istraživanja dati značajan naučni doprinos i biti podsticaj za dalja istraživanja.

### PREGLED ISTRAŽIVANJA

Glavni razlog povećanog morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa T2DM su hronične mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije koje su uzrok značajnog opterećenja pojedinca i društva, povećanja direktnih troškova zdravstvene zaštite i indirektnih troškova zbog gubitka produktivnosti (5). Posebna karakteristika koronarne bolesti kod oboljelih od dijabetesa je da je ona često asimptomatska tzv. „ nijema ishemija“, koja se javlja kao posljedica autonomne neuropatije kardiovaskularnog sistema i najčešće se

simptomatski manifestuje samo u uznapredovalim stadijima bolesti, zbog čega se odgađa liječenje akutnih srčanih događaja i otežava monitorsko praćenje antiishemijskog tretmana. Posljedica oštećene funkcija simpatičkog nervnog sistema je oslabljena dilatacija koronarnih krvnih sudova i smanjenje koronarnog protoka (6). Akutni infarkt miokarda je 2 do 3 puta češći u osoba sa T2DM nego u opštoj populaciji i ima lošiju prognozu. Posebno je zapaženo da osobe sa T2DM imaju isti rizik za razvoj infarkta miokarda kao osobe bez dijabetesa koje su ranije preboljele infarkt miokarda (7). Ateroskleroza je dinamičan proces sa potencijalom za regresiju i progresiju. Kliničke manifestacije ateroskleroze rezultat su progresivnog rasta i izmjena ateromatoznih plakova, koje dovode do ishemijske bolesti srca, moždanog udara i periferne arterijske bolesti. Ateroskleroza se danas smatra inflamatornom bolešću s obzirom na ključnu ulogu inflamacije u svim stadijumima nastanka i razvoja ateroskleroznog procesa. Važnu ulogu za nastanak i povećanje ateromatoznih lezija ima hronično ponavljano oštećenje endotela koje pokreće inflamatornu kaskadu. Vaskularne komplikacije nastaju, prvenstveno, kao posljedica endotelne disfunkcije i procesa inflamacije koji imaju ulogu ne samo u inicijaciji već i u progresiji ateroskleroze (8,9). Danas, postoje jaki dokazi značaja epigenetičkih faktora za mnoge bolesti, uključujući dijabetes i KVB (10). Epigenetičkih faktori, mogu posredovati interakciju između gena i okoline te dovesti do aktivacije ili represije genetske transkripcije. Epigenetičke reakcije mogu biti važan posrednik između dijabetesa, kardiovaskularnih oboljenja i kao odgovor na hroničnu upalu (11). IL-6 je multifaktorijski proupalni citokin, koji za razliku od ostalih citokina koji djeluju uglavnom lokalno, tj imaju parakrini/autokrini učinak, ima sistemsko (endokrino) djelovanje (12). To ga čini glavnim cirkulišućim kandidatom i vezom sistemskog zapaljenja sa lokalnim patološkim procesom tj. aterosklerotskim plakom. U velikim koncentracijama prisutan je u humanom aterosklerotskom plaku i nekoliko studija je dokazalo direktnu povezanost IL-6 i KVB. Sintetišu ga ćelije endotela, glatke mišićne ćelije, limfociti, makrofagi koji su sastavni dio plaka i odgovorni su za proces ateroskleroze. U kliničkim studijama povišene vrijednosti IL-6 bile su nezavisno povezane sa promjenama u elektrokardiogramu, a uočena je i prediktivna vrijednost u nastanku KVB (13). Mehanizmi kojima IL-6 doprinosi razvoju KVB sastoji se u tome što je IL-6 glavni stimulator jetrenog odgovora akutne faze upale, koja je povezana sa povećanom viskoznošću krvi i brojem trombocita. Potom, autokrino i parakrino aktiviranje monocita od strane IL-6 doprinosi taloženju fibrinogena (14). Proteini akutne faze upale kao što su hs-CRP i fibrinogen su dokazani faktori rizika za KVB. IL-6 smanjuje aktivnost lipoproteinske

lipaze čime se povećava unos lipida u makrofage i aterogeneza. Veliki broj studija dokazao je pozitivnu korelaciju IL-6 sa povećanim rizikom od smrtnosti uzrokovan KVB (15).

C reaktivni protein (CRP) se stvara prvenstveno u hepatocitima kao rezultat nespecifičnog akutnog odgovora na oštećenje tkiva, infekciju, inflamaciju i malignu neoplaziju. Nađeno je da se CRP može vezivati za lipoproteine i oštećene ćelije u ateroskleroznom plaku indukujući aktivaciju komplementa, promovirajući inflamaciju a time i progresiju bolesti (16). CRP je prije svega marker postojanja metaboličkih poremećaja koji su povezani sa povećanim rizikom za nastanak KVB. Poznata je veza povećanog nivoa CRP-a sa povećanim indeksom tjelesne mase, hipertenzijom, hipertrigliceridemijom i niskim HDL kolesterolom. Posljednjih godina se sve više razmatra mogućnost korištenja hs-CRP-a kao markera nastanka IBS (KVB). Ovaj koncept je izašao iz saznanja da je ateroskleroza u osnovi bolest koju odlikuje hronična arterijska inflamacija. Podaci, prvenstveno in vitro studija, nameću pomisao na mogućnost da i sam CRP doprinosi nastanku i progresiji ateroskleroze, kao i da se može smatrati ne samo markerom već i pravim faktorom rizika (17). Inflamatorni proces u arterijskom tkivu koje je pogođeno procesom ateroskleroze rezultuje oslobađanjem citokina u cirkulaciju, a to započinje proces stvaranja CRP-a u jetri. Nivo CRP-a bi u tom kontekstu mogao odražavati težinu ateroskleroze, kao i rizik za razvoj budućih kardiovaskularnih događaja. Bilo bi od ogromnog značaja da se u potpunosti razjasni da li CRP ima direktnu funkcionalnu ulogu u procesu ateroskleroze čime bi se mogao okarakterisati i kao faktora rizika (18). Da li je CRP samo marker ili je i faktor rizika za ateroskleroznu bolest u ljudi pokazaće nova istraživanja čime će ova dilema u bliskoj budućnosti biti razriješena. Inflamatorni odgovor počinje kada se inflamatorni citokini kao IL-1 i TNF- $\alpha$  oslobode iz oštećenog tkiva. Ovo dalje vodi oslobađanju IL-6, citokina koji je primarno odgovoran za indukovanje produkcije proteina akutne faze od strane jetre. Penninx i sar. su pokazali da IL-6, hs-CRP i nivo TNF- $\alpha$  predviđaju početak KVB ili interkurentnim kardiovaskularnih događaja tokom perioda praćenja (19). Nije jasno da li nivo citokina izmjeren u krvi potiče primarno iz same lezije ili doprinos iz drugih tkiva takođe ubrzava proces ateroskleroze. U miševa, davanje fizioloških nivoa IL-6 može ubrzati aterosklerozu (20). Masne pruge na intimi krvnih sudova ne uzrokuju simptome i mogu ili progredirati u kompleksnije lezije ili involuisati. Imaju fokalno povećanje koncentracije lipoproteina u regionu intime, gdje se udružuju sa komponentama ekstracelularnog matriksa kao što su proteoglikani, usporavajući njihov uzlazak. Ove nakupine zadržanih lipoproteina unutar intime su izolovane od antioksidanata

u plazmi i zato su podložni oksidativnim promjenama (21). Oksidativno promjenjene LDL partikule čine nedefinisanu mješavinu zato što i lipidi i proteini mogu proći oksidativnu modifikaciju. Činioci ovih modifikovanih lipoproteinskih partikula mogu indukovati inflamatorni odgovor (22). Da bi imao kliničku iskoristljivost biomarker treba da daje informaciju kao one koja se dobijaju klasičnim faktorima rizika, treba da je pogodan za analizu, stabilan nezavisno od ishrane i doba dana, kao i od dana do dana. Idealno, biomarker bi trebalo ne samo da daje nezavisnu informaciju o kardiovaskularnom riziku, već i da može da se mjeri jednostavnim i jeftinim testovima, koji su standardizovani (23). Imajući ovo u vidu, hs-CRP ima najviše prednosti jer se lako mjeri standardizovanim esejima, ima neznatne dnevne varijacije, ne zavisi od unosa hrane, i ima dug poluživot i jeftin je (24). Brojne prospektivne epidemiološke studije su pokazale da kod zdravih ispitanika serumski hs-CRP predviđa smrtnost od infarkta miokarda, perifernu vaskularnu bolest, kongestivnu srčanu insuficijenciju, moždani udar i aritmije, uključujući i iznenadne srčane smrti (25). CRP povećava ekspresiju adhezionih molekula na intimu krvnih sudova, smanjuje endotelnu azot monoksid sintetazu u endotelnim ćelijama koronarnih arterija, ushodno reguliše angiotenzin tip-1 receptore na ćelijama glatkih mišića povećava angiotenzinom II-indukovanu migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih ćelija (26). Postoji značajna povezanost između debljine IMK karotidnih arterija i nivoa IL-6 kod pacijenata sa KVB ili oboljenja koje predstavljaju rizik za KVB, kao i u populaciji zdravih ispitanika, uključujući mlade. Da li se IL-6 može nominovati kao marker za detekciju ateroskleroze zahtjeva dodatna ispitivanja.

Povećanja debljine IMK karotidnih arterija i rizik od razvoja kardiovaskularnih događaja cijjenjen je u velikim studijama s dugoročnim praćenjem u bolesnika koji imaju dokazano kardiovaskularno oboljenje i pojedinaца bez poznate istorije vezane za kardiovaskularne događaje. Zaključeno je da je povećanje debljine IMK karotidnih arterija kod pojedinaца bez istorije kardiovaskularnih oboljenja povezana sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja u tim populacijama. U studiji Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) zaključeno je da su oni sa povećanim vrijednostima debljine IMK karotidnih arterija imali povećan rizik (prilagođen za dob i pol) od infarkta miokarda ili moždanog udara u poređenju s onima u koji su imali niže vrijednosti. Zadebljanje IMK karotidnih arterija bio je jak prediktor kardiovaskularnih događaja kao i tradicionalni faktori rizika. Čak i nakon usklađivanja tradicionalnih faktora rizika, povećana debljina IMK bila je povezana sa kardiovaskularnim događajima (27). Kuopio Ischemic Heart Disease Risk

Factor Study je studija kod koje je opisano da je rizik od infarkta miokarda povećan za 11% sa svakim povećanjem 0,1-mm IMK karotidne arterije. Irie i saradnici su radili studiju u kojoj su pro-cjenjivali 251 pacijenta sa T2DM bez simptoma i znakova IBS kojima su mjerili IMK karotidnih arterija. Na osnovu dobijenih rezultata zaključili su da sa povećanjem debljine IMK raste i rizik od nastanka kardiovaskularnih oboljenja te da bi se dodavanje mjerenja IMK karotidnih arterija, tradicionalnim faktorima rizika, poboljšala stratifikacija rizika za kardiovaskularna oboljenja (28). Studije koje su se bavile uticajem preventivnih intervencija na IMK zajedničke karotidne arterije dokazale su da promjene u načinu života kao što su prestanak pušenja, redovno vježbanje, zdrava ishrana i gubitak tjelesne težine predstavljaju početne i najvažnije korake u zaustavljanju napretka aterosklerotskog procesa. Istina je da upala niskog stepena može biti i uzrok i posljedica endotelne disfunkcije, a neke studije koriste markere upale, kao što su hs-CRP, IL-6 i TNF- $\alpha$ , koji pokazuju da je upala niskog stepena povezana sa pojavom i progresijom ateroskleroze, čije početne promjene možemo detektovati mjerenjem IMK karotidnih arterija, kao i povećanim rizikom za aterosklerotska oboljenja (29). Brojne studije su dokazale da upala niskog stepena predstavlja rizik za nastanak KVB. Među markerima hronične upale niskog stepena, dokazano je da proinflamatorni citokini IL-6 i CRP predstavljau prediktore rizika od kardiovaskularnih događaja kod bolesnika KVB (30). U šestogodišnjem praćenju studije zdravih muškaraca, hronična inflamacija niskog stepena u kojoj je predominantno praćen nivo IL-6 i hs-CRP-a bia je povezana sa povećanim rizikom od budućih kardiovaskularnih događaja, čak i nakon prilagodbe tadicionalnih faktora rizika nastanaka KVB: ukupni holesterol, HDL-holesterol, BMI, krvni pritisak, dijabetes melitus, konzumiranja alkohola i učestalosti fizičke aktivnosti (31,32). IL-6 i CRP su identifikovani kao potencijalni prediktor budućih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa kardiovaskularnim faktorima rizika (33).

## **RADNA HIPOTEZA SA CILJEVIMA ISTRAŽIVANJA**

### **Radna hipoteza istraživanja**

1. Kod pacijenata sa T2DM i nijemom ishemijom miokarda povećana debljina IMK karotidnih arterija je udružena sa povišenim nivoom IL-6 i hs-CRP-a.

2. Udruženi nalaz povećanog nivoa IL-6, hs-CRP-a i povećane debljine IMT na zajedničkoj karotidnoj arteriji je značajan marker subkliničke ateroskeroze i parametar koji ukazuje na postojanje ishemijske bolesti srca kod osoba sa T2DM bez predhodne istorije KVB

### **Ciljevi istraživanja**

Kod osoba oboljelih od T2DM bez IBS i osoba sa nijemom IBS utvrditi:

1. Postojanje razlike u nivou IL-6, hs-CRP-a i debljini IMK karotidnih arterija
2. Korelaciju IL-6, hs-CRP-a i debljine IMK karotidnih arterija sa tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika (pol, dob, dužina trajanja dijabetesa, pušački status, stanje glikoregulacije, gojaznost, dislipidemija)
3. Postojanje korelacije udruženog nalaza povećanog nivoa IL-6, hs-CRP-a i povećane debljinu IMK karotidnih arterija sa pojavom IBS

### **ISPITANICI I METODE RADA**

Istraživanje će biti provedeno na Klinici za unutrašnje bolesti-Odjeljenje centra za dijabetes sa endokrinologijom hospitalno i ambulantno u Univerzitetском Kiničkom centru Republike Srpske. Istraživanje će biti prospektivnog karaktera. Istraživanjem će biti obuhvaćeno 150 ispitanika dobi od 40 do 70 godina koji će biti podjeljeni u 3 grupe.

1. Prvu grupu će sačinjavati 50 osoba oboljelih od T2DM bez prisustva ishemijske bolesti srca ( dokazano odsustvom simptoma, urednim EKG zapisom i negativnim ergometrijskim testom).
2. Drugu grupu će sačinjavati 50 osoba oboljelih od T2DM sa prisutnom nijemom ishemijom miokarda (bez predhodne istorije, simptoma i znakova KVB, a kojima je nakon ergometrijskog testiranja dokazano prisustvo ishemijske bolesti srca )
3. Treća grupa će biti kontrolna grupa, koju će sačinjavati 50 zdravih ispitanika, dobrovoljaca, koju su odabrani po dobi i polu, a na način da odgovaraju ispitivanoj skupini.

Kriterijumi isključenja će bit predhodna istorija KVB, predhodno preboljeli moždani udar,



prisutvo periferne arterijske bolesti, hronična inflamacija, maligno oboljenje, terapijska upotreba glukokortikoida i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova.

Kod svih ispitanika će biti urađena anamneza i klinički status i laboratorijske pretrage nakon 12-satnog prekononoćnog gladovanja: HbA1C, dnevni profil glikemije, lipidni status, albumini u 24/h urinu, faktori inflamacije hs-CRP i IL-6 .

Potom će se izmjeriti debljina IMK karotidnih arterija.

### **Metode**

Obim struka biće mjereno, neelastičnom mjernom trakom na sredini rastojanja između donje ivice 12-og rebra i najviše tačke kriste ilijake u srednjoj aksilarnoj liniji na kraju normalnog izdisaja.

Tjelesna masa biće mjerena kalibriranom vagom. Tjelesna visina biće mjerena pomoću visinomjera. Potom će biti izračunat indeks tjelesne mase (BMI) pomoću formule:  $BMI = \text{tjelesna masa (kg)} / \text{visina (m}^2\text{)}$ . Normalna je uhranjenost BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, prekomjerna tjelesna masa između 25,0-29,9kg/m<sup>2</sup>, gojaznost kod BMI >30,0 kg/m<sup>2</sup>.

Krvni pritisak će se mjeriti živinim sfingomanometrom. Nakon pet minutna mirnog ležanja, biće učinjena tri mjerenja u sjedećem položaju na svakoj ruci. Srednja vrijednost biće uzeta je kao mjera krvnog pritiska. Hipertenzija je definisana kao srednji sistolni pritisak  $\geq 140$  mmHg ili srednji dijastolni pritisak  $\geq 90$  mmHg, prethodna dijagnoza hipertenzije ili korištenje antihipertenziva.

Nakon prekononoćnog gladovanja kod svih pacijenata biće uzeta venska krv u periodu od 8-9h, koristeći standardne procedure.

HbA1C biće mjereno automatiziranim imunoturbidimetrijskim postupkom na aparatu Integra 400+, Roche proizvođača u lizatu eritrocita. Vrijednost nivoa glikemije u serumu biće određena je metodom korištenja enzima glikozo-oksidade.

Koncentraciju albumina u 24-satnom urinu biće mjerena imunoturbidimetrijski, komercijalnim reagensima na aparatu Integra 400+, Roche proizvođača. Za kalibraciju će se koristiti komercijalni kalibrator standardiziran prema primarnom standardu albumina . Referentno područje (M/Ž) < 30 mg/24h.

Ukupni holesterol u serumu biće određen standardnim enzimatskim metodama. Rezultati će biti očitavani automatski na samom instrumentu kao: Ukupni holesterol (mmol/L) = apsorbancija uzorka x vrijednost kalibratora / apsorbancija kalibratora, LDL i HDL-holesterola u serumu mjerićemo direktno, homogenim enzimskim postupkom, komercijalnim na aparatu Integra 400+, Roche proizvođača. Trigliceridi će se određivati direktno standardnim enzimatskim metodama na aparatu Integra 400+, Roche proizvođača. Vrednost nivoa hs- (CRP) u serumu biće određena imunoturbidimetrijskom metodom na aparatu Integra 400+, Roche proizvođača.

Određivanje IL-6 u plazmi vršiće se na aparatu Integra 400+ Roche proizvođača. Uzimaće se 5ml venske krvi u prethodno pripremljenu epruvetu, zatim će se centrifugirati 10 minuta na 3000 obrtaja /min, odvojiće se plazma u posebnu kivetu i zamrznuti. Ovako pripremljen uzorak se može čuvati na temperaturi od  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Ergometrijsko testiranje biće izvođeno prema standardnom Bruce-ovom protokolu. Test će biti ocjenjen kao pozitivan kod ispitanika sa horizontalnom ili nishodnom ST-depresijom jednakom ili  $>1\text{mm}$  u trajanju 60-80 ms od tačke J, najmanje u tri sukcesivna QRS kompleksa, kao i kod pacijenata kod kojih se javila ST-elevacija u toku testa opterećenja koja se karakterisala kao patološka ako se javljala sa istim karakteristikama, kao i depresija ST segmenta (34).

Ultrazvučno se IMK definiše kao struktura vidljiva na ultrazvučnom prikazu zajedničke karotidne arterije koja je omeđena dvjema linijama koje predstavljaju dvije anatomske granice: granicu između lumena i intime, te granicu između medije i adventicije. Mjerenje IMK ekstrakranijalnog dijela karotidne arterije određivaće se prema „Mannheim carotid intima-media thickness“ konsenzusu. Prema ovom konsenzusu IMK će se mjeriti u longitudinalnom skeniranju na zadnjem zidu zajedničke karotidne arterije, unutar 10 mm proksimalno bulbusu karotidne arterije na području koje je slobodno od aterosklerotskih plakova uz uslov da je dvostruka linija IMK-a jasno vidljiva. Za analizu će se uzimati vrijednosti srednjeg i maksimalnog IMK-a. Prema konsenzusu, plak će se definisati kao fokalna struktura koja strši u lumen arterije više od 50% debljine okolnog IMK-a, odnosno zadebljanje koje iznosi više od  $>1,5\text{ mm}$  mjereno od granice medija-adventicija do granice intima-lumena krvnog suda (35). Ultrazvučna mjerenja radiće se na ultrazvučnom aparatu model Logiq P6 Pro sa linearnom ultrazvučnom sondom frekvence preko 8 MHz u ultrazvučnom kabinetu Odjeljenja centra za dijabetes sa endokrinologijom. Mjerenja će

obavljati subspecijalisti internisti-endokrinolozi koji posjeduju sertifikat za izvođenje navedene procedure stečen na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije.

### **NAUČNI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA**

Mnogobrojna naučna istraživanja nisu još uvijek u potpunosti dala odgovor na pitanje o potrebi skrininga na prisustvo IBS kod asimptomatskih T2DM pacijenata. Skrining za detekciju subkliničke ateroskleroze i ishemijske bolesti srca u asimptomatskih dijabetičara je predmet značajne kontroverze i ne postoje još uvijek jasne smjernice i preporuke. Stoga, ovo će istraživanje doprinijeti naučnom razrješenju navedenog problema i praktičnim rješenjima u pogledu primjene IL-6, hs CRP i mjerenja debljine IMT u cilju identifikovanja subkliničke ateroskleroze kod asimptomatskih T2DM pacijenata te da će pravovremeno identifikovanje omogućiti rano provođenje interventnih mjera u cilju usporavanja progresije IBS i smanjenja stope morbiditeta i mortaliteta.

### **CITIRANA LITERATURA U POGLAVLJU PREGLED ISTRAŽIVANJA**

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management JAMA. 2002;287:2570–2581.
2. Mei-Fang Li, Cui-Chun Zhao, Ting-Ting Li et al. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes; Cardiovasc Diabetol. 2016;15: 43.
3. Dongfang Su, Zhongxia Li, Xinrui Li et al. Association between Serum Interleukin-6 Concentration and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. Research Article 2013;47:1209-214
4. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Greenland P, Alpert JS, Beller GA. J Am Coll Cardiol. 2010;56:e50–e103.
5. American Diabetes Association, “Economic costs of diabetes in the US in 2007. Diabetes Care. 2008; 31:596–615
6. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for study: a randomized controlled trial. JAMA 2009; 301:1547–1555

7. Jiang W, Velazquez EJ, Kuchibhatla M, et al. Effect of escitalopram on mental stress-induced myocardial ischemia: results of the REMIT trial. *JAMA* 2013; 309:2139.
8. Schalkwijk C.G and Stehouwer C.D.A. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science*. 2005;109:143-159.
9. Irace C, De Luca S, Shehaj E et al. Exenatide improves endothelial function assessed by flow mediated dilation technique in subjects with type 2 diabetes: results from an observational research. *Diab Vasc Dis Res*.2013;10: 72-77.
10. C. Ling and L. Groop. Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes* 2009;58:2718–2725.
11. R. M. Millis. Epigenetics and hypertension, *Current Hypertension Reports*. 2011;13: 21–28.
12. M. Madjid, J.T. Willerson .Inflammatory markers in coronary heart disease *Br Med Bull*.2011; 100: 23–3
13. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis . *Atherosclerosis* 2003; 169:203-214.
14. T. Van Der Poll, M. Levi, C. E. Hack et al. Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *Journal of Experimental Medicine*. 1994;179:1253–1259.
15. B. T. Baune, M. Rothermundt, K. H. Ladwig, C. Meisinger, and K. Berger. Systemic inflammation (interleukin 6) predicts all-cause mortality in men: results from a 9-year follow-up of the MEMO study. 2011; 2: 209–217.
16. Ben-Yehuda O. High-sensitivity C-reactive protein in every chart? The use of biomarkers in individual patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2139–41.
17. Biasucci LM, Koenig W, Mair J, et al. How to use C-reactive protein in acute coronary care. *Eur Heart J* 2013; 34:3687.
18. Singh P, Hoffmann M, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:e302-e307.
19. Ledue T.B, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clinical Chemistry*, 2003; 49: 1258-71.
20. Differential associations between blood biomarkers of inflammation, oxidation, and lipid metabolism with varying forms of coronary atherosclerotic plaque as quantified by

coronary CT angiography *Int J Cardiovasc Imaging*, 2012;28:183-192

21. Kruth HS. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:483-488.

22. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:437-445.

23. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54(1):24-38.

24. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003;107:398-404.126.

25. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006;187:415–22.

26. López-Cuenca Á, Manzano-Fernández S, Lip GY, et al. Interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013; 66(3): 185-192

27. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *Lancet* 2011;378:31-40.

28. Y. Irie, N. Katakami, H. Kaneto, et al. Maximum carotid intima-media thickness improves the prediction ability of coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012;2: 438–444.

29. Peters SA, Bots ML. Carotid intima-media thickness studies: Study design and data analysis. *J Stroke* 2013;15:38-48.

30. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W and Blann AD. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005;105: 526-32.

31. Hartman J, Frishman WH: Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev*. 2014; 22 (3): 147-51.

32. Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Thorand B, Loewel H, Chambless L, Meisinger C, Schneider A, Martin S, Kolb H and Herder C. Increased concentrations of C-reactive

protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2745-51.

33. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Sakaguchi M, Mochizuki H and Kitagawa K. Association between interleukin-6 levels and first-ever cerebrovascular events in patients with vascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33: 400-5.

34. Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K, Balady GJ; on behalf of the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, and the Council on Cardiovascular Nursing. Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:3144–3161.

35. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovascular disease* 2004;18:346-349

### 3. OCJENA I PRIJEDLOG

Na osnovu uvida u rad kandidata, priloženu dokumentaciju, biografiju i bibliografiju, zaključuje se da kandidat mr sc. med. Gabrijela Malešević ispunjava sve propisane uslove za odobrenje teme za izradu doktorske disertacije u skladu sa važećim propisima Zakona o Univerzitetu i Statuta Univerziteta u Banjoj Luci. Predložena tema je stručno aktuelna, zanimljiva i sa naučne tačke gledišta i sa aspekta mogućnosti kliničke primjene u svakodnevnom radu. Istraživanje u okviru predložene teme predstavlja multidisciplinarni nastavak rada kandidata koji obuhvata područje endokrinologije i kardiologije. Navedena metoda istraživanja predstavlja adekvatnu, primjenjivu i efikasnu tehniku kojom je moguće dobiti pouzdane i validne rezultate. Kandidat mr sc. med. Gabrijela Malešević je, nakon opsežnog i detaljnog pregleda naučne literature, pokazala sposobnost da jasno definiše probleme i ciljeve naučnog istraživanja i isto tako, da vlada dizajnom istraživanja i izborom metodologije naučno-istraživačkog rada. Komisija smatra da postoje odgovarajući stručni uslovi da kandidat može uspješno realizovati sve postavljene zahtjeve vezane za izradu doktorske disertacije i dobiti pouzdane i značajne rezultate.

Na osnovu svega izloženog Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske teze ocjenjuje da je predložena tema stručno aktuelna, a da kandidat ispunjava sve uslove za prijavu doktorske teze, te predlaže Senatu Univerziteta u Banjoj Luci da prihvati temu pod naslovom “ **Značaj markera hronične inflamacije niskog stepena u detekciji subkliničke ateroskleroze kod oboljelih od dijabetes melitusa tipa 2**“ za izradu doktorske teze kandidata mr sc. med. Gabrijele Malešević

Banja Luka, Novi Sad , novembar 2016 godine.

**POTPIS ČLANOVA KOMISIJE**

Dr Duško Vulić, vanredni  
profesor, uža naučna oblast Interna  
medicina, Medicinski fakultet Univerziteta  
u Banjoj Luci, predsjednik komisije.



Dr Snježana Popović Pejičić, redovni  
profesor, uža naučna oblast Interna  
medicina, Medicinski fakultet Univerziteta  
u Banjoj Luci, član;



Dr Milena Mitrović, vanredni  
profesor, uža naučna oblast Interna  
medicina, Medicinski fakultet Univerziteta  
u Novom Sadu, član.



