



## ИЗВЈЕШТАЈ

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

#### I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

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

Датум именовања комисије: 02.11.2016.

Број одлуке: 18/3.763/2016

Састав комисије:

- |                                               |                   |                                                              |
|-----------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1. Проф. др Шкрбић Ранко                      | редовни професор  | Медицина, ужа научна област<br>Фармакологија и токсикологија |
| Презиме и име                                 | Звање             | Научно поље и ужа научна област                              |
| Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци |                   | предсједник                                                  |
| Установа у којој је запослен-а                |                   | Функција у комисији                                          |
| 2. Проф. др Поповић-Пејичић Сњежана           | редовни професор  | Медицина, ужа научна област<br>Интерна медицина              |
| Презиме и име                                 | Звање             | Научно поље и ужа научна област                              |
| Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци |                   | члан                                                         |
| Установа у којој је запослен-а                |                   | Функција у комисији                                          |
| 3. Проф. др Митровић Милена                   | ванредни професор | Медицина, ужа научна област<br>Интерна медицина              |
| Презиме и име                                 | Звање             | Научно поље и ужа научна област                              |
| Медицински факултет Универзитета у Новом Саду |                   | члан                                                         |
| Установа у којој је запослен-а                |                   | Функција у комисији                                          |

## II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Валентина (Јован) Солдат-Станковић
2. Датум рођења: 08.03.1976. Мјесто и држава рођења: Ливно, Босна и Херцеговина

### II.1 Основне студије

Година уписа:  Година завршетка:  Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Општа медицина

Звање: Доктор медицине

### II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа:  Година завршетка:  Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Биомедицинска истраживања

Звање: Магистар медицинских наука

Научна област: Интерна медицина

Наслов завршног рада: Процјена повезаности глукозне толеранције, нивоа инсулинске резистенције и атерогених фактора ризика у пацијената са коронарном болешћу

### II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: \_\_\_\_\_

Студијски програм: \_\_\_\_\_

Број ЕЦТС до сада остварених:  Просјечна оцјена током студија:

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

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија <sup>1</sup>
1.	Солдат-Станковић В, Станковић С, Поповић-Пејичић С, Малешевић Г. Инсулинска резистенција, системска инфламација и атерогени фактори ризика код болесника са коронарном болешћу и различитим хипергликемијским статусом. <i>Biomedicinska istraživanja</i> 2016;7(2):90-97 (бр. страна 8) (Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја) <i>DOI: 10.7251/BII1602090S</i> <i>UDC: 616.12-008.46:616.379-008.64</i>	
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>У овом раду аутори су се бавили проблемом недијагностиковане хипергликемије, честе код болесника са коронарном болешћу, а која је водећи узрок смртности код обољелих од типа 2 дијабетеса (<i>T2DM</i>). Недовољно је позната повезаност блажих хипергликемијских стања, као што је преддијабетес са коронарном болешћу. Циљ ове студије био је упоредити кардиометаболички профил ризика и коронарне лезије код болесника са различитим поремећајима толеранције на глукозу подвргнутих коронарној ангиографији. Код 106 болесника са ангиографски дијагностикованом коронарном болешћу, евалуиран је гликемијски статус помоћу теста оралног оптерећења глукозом (<i>OGTT</i>) на основу којег су класификовани у групе са нормогликемијом (<i>NGT</i>), преддијабетесом (<i>IGF/IGT</i>) и дијабетесом типа 2 (<i>T2DM</i>). Код свих је урађено мјерење тјелесне тежине (<i>ТТ</i>), обима струка (<i>ОС</i>), израчунат индекс тјелесне масе (<i>BMI</i>), одређени липиди, индекс инсулинске резистенције <i>HOMA</i>, инсулин, <i>hsCRP</i>, албумин у урину, број сигнификантних коронарних лезија (стеноза &gt; 50%). Од 106 испитаних болесника са коронарном болешћу 32,1% имало је новооткривени <i>T2DM</i>, 35,8% преддијабетес и 32,1% нормалну толеранцију глукозе. Није било разлика између три групе коронарних болесника у односу на пол, пушачки статус, тјелесну масу, присуство хипертензије и хередитет коронарне болести. Пацијенти са <i>T2DM</i> у односу на пацијенте са нормогликемијом су били старији (<math>p=0,036</math>), имали већи обим струка (<math>p=0,028</math>), <i>BMI</i> (<math>p=0,045</math>) и <i>HOMA-IR</i> (<math>p=0,001</math>). Вриједности укупног холестерола, <i>LDL</i>, <i>HDL</i> и триглицерида, <i>hsCRP</i>, албуминурије се нису разликовале између група. Није нађена разлика у учесталости једносудовне, двосудовне, тро и више судовне болести. На основу овога аутори су закључили да постоји висока учесталост дијабетеса и преддијабетеса у популацији пацијената са стабилном хроничном коронарном болешћу. Такође, нађена је повезаност гојазности, нарочито централне, старости и инсулинске резистенције са <i>T2DM</i>, што потврђује улогу ових фактора у настанку болести.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>     <u>ДА</u>   НЕ   ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

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

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија <sup>2</sup>
2.	Малешевић Г, Поповић-Пејичић С, Солдат-Станковић В, Станковић С. Албуминурија и интима-медиа комплекс каротидних артерија као сурогат маркери атеросклерозе код пацијената са типом 2 дијабетеса. <i>Biomedicinska istraživanja</i> 2016;7(1):27-32 (бр. страна 6) (Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја) <i>DOI: 10.7251/BIPI601027M</i> <i>UDC: 616.379-008.64:616.12-073.97:612.461.1</i>	
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>У овом раду аутори су показали да се клиничко процјењивање атеросклеротских компликација у типу 2 <i>diabetes mellitusa (DM)</i> може изводити откривањем субклиничких облика атеросклерозе примјеном неинвазивних дијагностичких метода. Сурогат маркери субклиничке атеросклерозе су интима медиа комплекс (<i>ИМК</i>) каротидних артерија и албуминурија. Циљ рада је био да се анализира повезаност присуства албуминурије и дебљине <i>ИМК</i> каротидних артерија са нијемом исхемијом миокарда код пацијената са типом 2 <i>DM</i>. Истраживање је обухватило 62 испитаника обољела од типа 2 <i>DM</i> без историје о присутности кардиоваскуларних болести (<i>KVB</i>), старосне доби 40-70 година. Испитаницима је урађена ергометрија и на основу добијених резултата о присутности исхемијске болести срца (<i>IBS</i>) подијељени су у двије групе. Прву групу је сачињавало 25 испитаника којима је доказана <i>IBS</i>, а другу групу 37 испитаника без <i>IBS</i>. Испитаницима је ултразвучно измјерена дебљина <i>ИМК</i> каротидних артерија и одређен албумин у 24-часовном урину, те су добијене вриједности упоређене са резултатима ергометријског тестирања у обе групе. Добијени су следећи резултати: Пацијенти са <i>IBS</i> су били старији, са дужим трајањем дијабетеса, дислипидемијом и вишим вриједностима <i>HbA1c</i> у односу на групу без <i>IBS</i> (<math>p &lt; 0,05</math>). Утврђена је статистички значајно већа вриједност дебљине <i>ИМК</i> каротидних артерија у групи испитаника са <i>IBS</i> (<math>1,08 \pm 0,17 \text{ mm}</math>) у односу на испитанике без <i>IBS</i> (<math>0,78 \pm 0,17 \text{ mm}</math>) (<math>p &lt; 0,001</math>). У групи испитаника са <i>IBS</i>, албуминурија је била присутна код 22 испитаника, док је код испитаника без <i>IBS</i>, албуминурија била присутна код 9 испитаника, што је статистички значајно више у групи испитаника са <i>IBS</i> у односу на контролну групу (<math>p &lt; 0,001</math>). Аутори су закључили да пацијенти са повећаном дебљином <i>ИМК</i> каротидних артерија и присутном албуминуријом имају већи ризик од настанка <i>IBS</i>.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>      ДА    НЕ    <b><u>ДЈЕЛИМИЧНО</u></b></p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Малешевић Г, Поповић-Пејичић С, Солдат-Станковић В. Анализа повезаности присуства микроалбуминурије и исхемијске болести срца у пацијената са типом 2 дијабетеса. Осми међународни конгрес „Екологија, здравље, рад, спорт“. Зборник радова 2016:239-243 (бр. страна 5) (Оригинални научни рад на научном скупу међународног значаја, штампан у цјелини)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>У овом раду аутори су указали на то да обољели од дијабетес мелитуса (<i>DM</i>) тип 2 код којих је присутна микроалбуминурија (<i>MSA</i>) имају четири пута већи ризик од изненадне смрти узроковане кардиоваскуларном болешћу. Сматра се да ће око 50% болесника са</p>		

<sup>2</sup> Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикацији 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).

перзистентном микроалбуминуријом умријети од кардиоваскуларне болести (КВБ) прије него од хроничне бубрежне инсуфицијенције. Циљ рада је био да се докаже повезаност присуства микроалбуминурије и исхемијске болести срца (ИБС) код обољелих од ДМ тип 2, без претходне историје КВБ. Истраживање је обухватило 62 испитаника обољела од дијабетеса тип 2, без претходне историје о присутности кардиоваскуларних обољења, доби 40-70 година старости. Испитаници су на основу присутности микроалбуминурије подијељени у двије групе: прву групу су чинили 31 испитаник са микроалбуминуријом, а другу 31 болесник са нормоалбуминуријом. Присуство ИБС код испитаника процјењивано је ергометријским тестирањем. Пацијенти са присутном МсА били су старији и са дужим трајањем дијабетеса у односу на пацијенте са нормоалбуминуријом ( $p < 0,05$ ). Вриједности *HbA1c* биле су статистички значајно веће код пацијената са МсА у односу на контролну групу ( $p < 0,05$ ). Резултати ергометријског тестирања показали су да је присуство ИБС било статистички значајно веће у групи испитаника са МсА у односу на групу испитаника са нормоалбуминуријом ( $p < 0,001$ ). Код обољелих од ДМ тип 2 повећана је инциденца КВБ. Рано идентификовање фактора ризика за настанак КВБ код особа са дијабетесом тип 2 омогућава правовремену примјену адекватне терапије те смањује стопе морбидитета и mortalитета.

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

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Popovic-Pejicic S, Soldat-Stankovic V. Metformin: new perspectives for an old antidiabetic drug. <i>Cardiovasc Endocrinol</i> 2015;4:17-21 (бр. страна 5) (Прегледни чланак у научном часопису међународног значаја)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i>  Непрестано се развијају бројне и нове терапијске опције и модалитети у лијечењу дијабетеса типа 2 (Т2ДМ). Паралелно с тим, описују се неочекивани нови ефекти старог лијека метформин. Метформин је добро утемељен лијек прве линије у лијечењу Т2ДМ, а све већи број студија подупире улогу метформина у превенцији Т2ДМ код пацијената са интолеранцијом на глукозу и/или оштећеном гликемијом наше. Метформину се такође приписују бројни повољни ефекти неvezани за гликемију, као што је васкуларна протекција, побољшање липидног профила и смањење нивоа антифибринолитичких фактора. Такође је показана редукција инфламације или ендотелне дисфункције. Метформин је кориштен у лијечењу метаболичког синдрома, неалкохолне статозе јетре и синдрома полицистичних јајника код инсулин-резистентних жена. Такође је све већи број доказа, већином у форми ретроспективних клиничких података и експерименталних студија, да метформин може бити повезан са смањеним ризиком настанка неких врста канцера и са смањењем волумена карцинома. У овом чланку су сажети молекуларни механизми дјеловања као и потенцијална нова индикациона подручја овог лијека.</p>		
<p>Рада припада проблематици докторске дисертације:      <b><u>ДА</u></b>      НЕ      ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Солдат-Станковић В, Станковић С, Поповић-Пејичић С. Поремећај глукозне толеранције и атерогени параметри у пацијената са коронарном болешћу. Осми међународни конгрес „Екологија, здравље, рад, спорт“. Зборник радова 2016:366-370 (бр. страна 5) (Стручни рад на научном скупу међународног значаја, штампан у цјелини)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i>  Аутори су указали на проблем недиагностиковане хипергликемије, која је честа код пацијената са коронарном болешћу (КВ). Не постоји консензус о оптималном начину за скрининг хипергликемије у овој популацији. Циљ ове студије је био одредити преваленцу</p>		

недијагностикованог дијабетеса и преддијабетеса код пацијената са *KB* подвргнутих коронарној ангиографији и анализирати атерогене факторе ризика у групама различитог гликемијског статуса. Код 106 пацијената са ангиографски дијагностикованом коронарном болешћу, евалуиран је гликемијски статус на основу теста оралног оптерећења глукозом (*OGTT*) и класификовани у нормогликемију (*NGT*), преддијабетес (*IGF/IGT*) и дијабетес типа 2 (*T2DM*). Код свих су урађена мјерења тјелесне тежине (*TT*), обима струка (*OS*), индекса тјелесне масе (*BMI*), одређени липиди, индекс инсулинске резистенције *HOMA*, инсулин. Добијени су следећи резултати: 32,1% коронарних болесника имало је новооткривени *T2DM*, 35,8% преддијабетес и 32,1% нормалну глукозну толеранцију. У односу на класичне кардиоваскуларне факторе ризика није било разлика између три групе коронарних болесника у односу на пол, пушачки статус, тјелесну масу, присуство хипертензије и хередитет коронарне болести. Пацијенти са *T2DM* у односу на пацијенте са нормогликемијом са били старији ( $p=0,036$ ), имали већи обим струка ( $p=0,028$ ), *BMI* ( $p=0,045$ ) и *HOMA-IR* ( $p=0,001$ ). Аутори су закључили да постоји висока учесталост дијабетеса и преддијабетеса у популацији пацијената са стабилном хроничном коронарном болешћу. Такође, уочена је повезаност гојазности, нарочито централне, старости и инсулинске резистенције са *T2DM*, што потврђује улогу ових фактора у настанку болести.

Рад припада проблематици докторске дисертације:     ДА     НЕ     ДЈЕЛИМИЧНО

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

Да ли кандидат испуњава услове?

ДА

НЕ

### III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРУ

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):  
 Проф. др Сњежана Поповић-Пејичић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци.  
 Рођена је 01.10.1956. г. у Бањој Луци. 1980. г. завршила Медицински факултет у Сарајеву, а 1997. г. у Бањој Луци одбранила магистарски рад под називом "Функција осовине хипофиза-штитњача и старење". Докторску дисертацију под називом "Карактеристике аутономне неуропатије кардиоваскуларног система у зависности од типа шећерне болести" одбранила 1999. г. у Бањој Луци. Од 2011. г. је у звању редовног професора на Медицинском факултету у Бањој Луци на Катери за интерну медицину, а од 2013. г. је Шеф Катедре за интерну медицину. Запослена је у УКЦ Републике Српске Бања Лука на Клиници за унутрашње болести на мјесту специјалиста интерне медицине-субспецијалиста ендокринолога. Од 2006. г. је национални координатор за борбу против шећерне болести Министарства здравља и социјалне заштите у Влади Републике Српске. Предсједник је Удружења ендокринолога и дијабетолога Републике Српске. Аутор је и коаутор већег броја научних и стручних радова.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Popovic-Pejicic S, Soldat-Stankovic V. Metformin: new perspectives for an old antidiabetic drug. <i>Cardiovasc Endocrinol</i> 2015;4:17-21
2.	Kutsal YG, Pilpovic N, Popovic V, Dimić A, Kovacev B, Kucukalić-Selimović E, Avdić D, Seleskovic H, Pejicic S et al. A candidate identification questionnaire for postmenopausal osteoporosis patients switched from daily or weekly bisfosfonate to once-monthly ibandronate: An open, prospective, multicenter study-BONCURE study. <i>Health</i> 2013;5(7),A2:30-40
3.	Radosevic B, Bukara-Radujkovic G, Miljkovic V, Pejicic S, Bratina N, Battelino T. The incidence of type 1 diabetes in Republic of Srpska (Bosnia and Herzegovina) and Slovenia in the period 1998-2010. <i>Pediatric Diabetes</i> 2013;14:273-279
4.	Miličević S, Bijelić R, Krivokuća V, Bojić M, Popović-Pejičić S, Bojanić N. Correlation of the Body Mass Index and Calcium Nephrolithiasis in Adult Population. <i>Med Arh</i> 2013;67(6):393-396
5.	Popović-Pejičić S, Soldat-Stanković V, Malešević G, Dunović S. The effect of functional insulin therapy in glycaemic parameters in type I Diabetes Mellitus. <i>Curr Top Neurol Psych Relat Discip</i> . 2011;19(2):7-14
6.	Risović I, Popović-Pejičić S. Renal Function in Diabetes Mellitus. <i>Curr Top Neurol Psych Relat Discip</i> 2011;19(2):24-28
7.	Поповић-Пејичић С, Бургић-Радмановић М, Родић Д. Значај когнитивно-бихејвиоралне терапије у третману гојазности. Актуелности из неурологије, психијатрије и граничних подручја, Нови Сад, 2005;13(1-2):21-27
8.	Поповић-Пејичић С, Аксентић В, Рашета Н, Тодоровић Р. Однос индекса тјелесне масе и минералне густине кости код постменопаузалних жена. <i>Scripta Medica</i> 2007;38(2):59-62
9.	Рашета Н, Аксентић В, Грубиша С, Миливојац Т, Пејичић С. Витамин Д код жена са постменопаузалном остеопорозом. <i>Balneoclimatologia</i> 2010;34(1):102-105
10.	Петровић В, Тешановић Г, Вулић Д, Станивук Љ, Поповић-Пејичић С. Учесталост метаболичког синдрома код особа са абдоминалном гојазношћу и његова повезаност са кардиоваскуларним обољењима. <i>Scripta Medica</i> 2007;38(1):19-23

11.	Поповић-Пејичић С, Пејичић А, Дуновић С, Берић Д. Ефекат орлистата на параметре метаболичког синдрома код особа са предијабетесом. 6. Српски Конгрес о шећерној болести са међународним учешћем. Београд. Зборник радова 2009;97
12.	Вуковић Б, Бојић М, Поповић-Пејичић С, Грбић А, Солдат-Станковић В, Малешевић Г. Улога контролисане физичке активности на инсулинску резистенцију и параметре метаболичког синдрома: поређење пацијената са типом 2 дијабетеса и недијабетичара. 1. Конгрес дијабетолога Републике Српске са међународним учешћем. Бања Лука, Књига сажетака 2013;164-165
13.	Рудић-Грујић В, Новаковић Б, Поповић-Пејичић С, Грабеж М. Учесталост и најважнији чиниоци ризика за гестациски дијабетес у Републици Српској. 1. Конгрес дијабетолога Републике Српске са међународним учешћем. Бања Лука. Књига сажетака 2013;218-219
14.	Поповић-Пејичић С. Депресија, гојазност, инфламација – зачарани круг. 4. Конгрес ендокринолога Србије са међународним учешћем. Београд. Књига апстраката 2014;24

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

#### IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

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

Утицај терапије инсулинским сензитајзерима на метаболички и хормонски профил жена са синдромом полицистичних јајника

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

##### IV.2 Предмет истраживања

Сматра се да је инсулинска резистенција удружена са синдромом полицистичних јајника укључена у нисходну регулацију адипонектина, те да лијекови који повећавају инсулинску сензитивност могу поново успоставити нормалан ниво адипонектина. Предмет истраживања је утицај терапијске употребе метформина и миоинозитола на вриједности инсулина, *hsCRP*, индекса инсулинске резистенције, липидног профила и вриједности крвног притиска, клинички и биохемијски хиперандрогенизам и нормализацију хормона репродуктивне осовине код жена са синдромом полицистичних јајника.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

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

На основу изабране литературе, издвојићемо неколико новијих истраживања из области предмета истраживања ове дисертације: *Yasar L, Ekin M, Gedikbasi A et al. Serum adiponectin levels in high school girls with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism*[10]; *Wickham EP III, Cheang KI, Clore JPB, Nestler JE. Total and high-molecular weight adiponectin in women with the polycystic ovary syndrome*[12]; *Kong W, Niu X, Zeng T, Lu M, Chen L. Impact of Treatment with Metformin on Adipocytokines in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis*[14]; *Basios G, Trakakis E, Chrelias C, Panagopoulos P, Vaggopoulos V, Skarpas P, Kassanos D, Dimitriadis G, Hatziagelaki E. The*



*impact of metformin treatment on adiponectin and resistin levels in women with polycystic ovary syndrome: a prospective clinical study*[25]; *Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials*[26]; *Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study*[27].

Студије које су испитивале адипонектин код пацијенткица са *PCOS* дале су опречне резултате. У студији *Yasar-a* и сарадника је нађен снижен ниво адипонектина у поређењу са контролама идентичног *ITM*[10]. Насупрот томе *Wickham* и сарадници нису нашли разлику код пацијенткица са и без *PCOS* након контроле гојазности[12]. Да ли је смањење нивоа адипонектина у *PCOS* секундарно због пратеће гојазности или *IR* није до краја јасно.

Резултати скорашње метаанализе *Kong-a* и сарадника показују да жене са *PCOS* имају нижи ниво адипонектина у односу на здраве контроле, што упућује да циркулишући адипонектин може играти улогу у патогенези *PCOS*[14].

Познато је да су различити кардиоваскуларни фактори присутни код жена са *PCOS*, али су још увијек контроверзни подаци о инфламаторним факторима, укључујући *C* реактивни протеин (*CRP*), као и подаци о утицају терапије метформином или другим инсулин сензитајзерима на ниво инфламаторних фактора у *PCOS*.

Употреба лијекова који дјелују на смањење *IR* значајно поправља метаболичко стање, овулаторну функцију и стопу фертилитета и зато се сматра да инсулинска резистенција игра важну улогу у патогенези *PCOS*. Неколико студија испитивало је утицај метформина на ниво адипонектина у плазми у популацији жена са *PCOS*. У студији *Basios-a* и сарадника употреба метформина довела је до смањења нивоа адипонектина[25]. Насупрот томе, резултати метаанализе *Kong-a* и сарадника показали су да терапија метформином у уобичајеним ниским дневним дозама доводи до пораста нивоа адипонектина[14]. Метформин, као и други инсулин-сензитајзери могуће испољавају повољне метаболичке ефекте прекидајући зачарани круг *IR* и хипоадипонектинемије. Различити резултати могу се објаснити разликама у испитиваним популацијама, укључујући расне, разлике у *ITM* и тежини *IR*.

С обзиром да метформин често узрокује споредне ефекте, предложене су нове терапијске стратегије за третман инсулинске резистенције, као што је употреба инозитола. Код људи ова једињења углавном чине два стереоизомера инозитола: миоинозитол и *D*-хироинозитол. Миоинозитол (*MI*) је прекурсор инозитол трифосфата, секундарног преносника у инсулинском путу. Скорашња студија *Unfer-a* и сарадника је показала да поремећаји инсулинског сигналног пута могу настати због дефекта инозитолфосфогликанских (*IPG*) секундарних преносиоца (месинцера). *IPG* су директно укључени у активацију метаболизма глукозе, тако да, чини се, жене са *PCOS* имају дефект у ткивној доступности или поремећеном метаболизму инозитола, што може довести до инсулинске резистенције[26]. Миоинозитол је широко распрострањена форма инозитола у природи и људском организму и припада фамилији витамина *B* групе са дејством сличним инсулину. Сматра се да постоји корелација између смањења *MI* у организму и инсулинске резистенције. *Artini* и сарадници су показали ефикасност суплементације *MI* у смањењу инсулинске резистенције и побољшању оваријалне функције код жена са *PCOS*, али његова ефикасност у поправку кардиоваскуларног и метаболичког профила жена са *PCOS* није још увијек разјашњена[27].

Мада су ова два терапијска режима испитивана у популацији пацијенткица са *PCOS*, нема студија које су директно поредиле терапијске режиме метформином и миоинозитолом на метаболички и хормонски профил пацијенткица са *PCOS*.

Списак литературе:

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 2005;352:1223-36
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovarysyndrome. *Human Reprod* 2004;19:41-47
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800
4. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1357-1363
5. Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K, Jensen JEB, Madsbad S. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2008;23:2113-2121
6. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs HS. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000;52:595-600
7. Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53
8. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis Supplements.* 2005;6:7-14
9. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008;93:S64-S73
10. Yasar L, Ekin M, Gedikbasi A et al. Serum adiponectin levels in high school girls with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:90-93
11. Sharifi F, Hajihosseini R, Mazloomi S, Amirmogaddami H, Nazem H. Decreased adiponectin levels in polycystic ovary syndrome, independent of body mass index. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8:47-52
12. Wickham EP III, Cheang KI, Clore JPB, Nestler JE. Total and high-molecular weight adiponectin in women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011;60:366-372
13. Toulis, Ardawi MS, Rouzi AA. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:1708-1716
14. Kong W, Niu X, Zeng T, Lu M, Chen L. Impact of Treatment with Metformin on Adipocytokines in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(10):e0140565.
15. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2002;26:883-896
16. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, Echiburu B, Crisosto N, Perez V, Pérez-Bravo

- F, Cassorla F. Early metabolic derangements in daughters of women with poly-cystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92:4637–4642
17. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511
  18. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkaˆnen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2000;102:42–47
  19. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, Blumenfeld Z. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2160–2165
  20. Talbott EO, Zborowski JV, Bourdeaux MY, Mc Hugh-Pemu KP. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6061–6067
  21. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5592–5596
  22. Jakubowska J, Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A, Szymczak J, Bednarek-Tupikowska G, Demissie M. Plasma cytokines in obese women with polycystic ovary syndrome, before and after metformin treatment. *Gynecological Endocrinology*. 2008;24(7):378–84
  23. Singh S, Akhtar N, Ahmad J. Plasma adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: impact of metformin treatment in a case-control study. *Diabetes Metab Syndr* 2012;6:207–11
  24. Tarkun I, Dikmen E, Cetinarslan B, Canturk Z. Impact of treatment with metformin on adipokines in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw* 2010;21:272–7
  25. Basios G, Trakakis E, Chrelias C, Panagopoulos P, Vaggopoulos V, Skarpas P, Kassanos D, Dimitriadis G, Hatziagelaki E. The impact of metformin treatment on adiponectin and resistin levels in women with polycystic ovary syndrome: a prospective clinical study. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(2):136–140
  26. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecological Endocrinology* 2012;28(7):509–515
  27. Artini PG, Di Bernardino OM, Papini F, et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecological Endocrinology* 2013;29(4):375–379

#### IV.4 Циљеви истраживања

1. Упоредити концентрацију адипонектина између субгрупа мршавих и прекомјерно ухрањених/гојазних жена са *PCOS* и мршавих и прекомјерно ухрањених/гојазних жена контролне групе.
2. Утврдити корелацију адипонектина са индексом тјелесне масе (*ITM*), обимом струка (*OS*), маркерима инсулинске резистенције (*HOMA-IR*, *QUICKI*), маркером системске инфламације *hsCRP*, липидним статусом (укупни холестерол, *HDL*, *LDL*, триглицериди) и андрогенима (укупни тестостерон, *SHBG*, *DHEAS*, *FAI*)
3. Утврдити утицај терапије метформином и миоинозитолом у групи пацијенткица са *PCOS* на:
  - серумски ниво адипонектина
  - *BMI*, *OS*, крвни притисак и *Ferriman–Gallwey* скор
  - метаболичке параметре: инсулин, маркере инсулинске резистенције, маркер системске инфламације и липидограм
  - хормонски профил: ниво серумских андрогена, *LH*, *FSH*, *fT4* и *TSH*

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

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

*IR* удружена са *PCOS* је укључена у нисходну регулацију адипонектина, те лијекови који повећавају инсулинску сензитивност могу поново успоставити нормалан ниво адипонектина.

Терапијска употреба метформина и миоинозитола доводи до нормализације вриједности инсулина, *hsCRP*, индекса инсулинске резистенције, липидног профила и вриједности крвног притиска, клиничког и биохемијског хиперандрогенизма и нормализације хормона репродуктивне осовине.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

#### IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Постоје нејасноће и недостаци у постојећој литератури која процјењује повезаност адипонектина и *PCOS*. Повезаност адипонектина са *PCOS* је тешко утврдити јер се варијације нивоа адипонектина јављају независно од гојазности, што се не дешава код жена без *PCOS*. Мишљење да је усходна регулација рецептора за адипонектин у масном тиву жена са *PCOS* компензаторни механизам супростављања инсулинској резистенцији додатно поткрепљује чињеницу да се нешто јединствено догађа у *PCOS*, јер ниво адипонектина и експресија рецептора нормално опадају са гојазношћу.

У овом истраживању биће испитивана улога снижених вриједности адипонектина као маркера присутности комплексног *PCOS* синдрома. С обзиром на неконзистентне резултате студија о различитим третманима усмјереним на смањење *IR* на ниво адипонектина, у овом истраживању ће се испитивати да ли одговор на фармаколошки третман овиси о фенотипу *PCOS* и да ли ниво адипонектина у плазми може служити као

користан прогностички фактор за одговор на терапију метформином или другим агенсима који дјелују на смањење *IR*.

Према доступним подацима из литературе *IR* удружена са *PCOS* је укључена у нисходну регулацију адипонектина, те се очекује да терапијска употреба инсулинских сензитајзер-метформина и миоинозитола доведе до успостављања нормалних вриједности адипонектина, нормализације вриједности инсулина, *hsCRP*, индекса инсулинске резистенције, липидног профила и вриједности крвног притиска, клиничког и биохемијског хиперандрогенизма и нормализације хормона репродуктивне осовине.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ

#### IV.7 План рада и временска динамика

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

1. Прва фаза: Информисање, одабир и укључивање испитаника у истраживање

Све испитанице ће бити укључене у студију након редовног прегледа у амбуланти одјела ендокринологије или ендокринолошке обраде у хоспиталним условима Клинике за унутрашње болести УКЦ Републике Српске. Након детаљног информисања испитаника о циљевима и начину провођења истраживања у усменој и писменој форми, испитаници ће потписати сагласност за учествовање у истраживању. Истраживање ће бити проведено у складу са принципима Хелсиншке декларације.

2. Друга фаза: Анамнеза и физикални преглед

Прије укључивања у истраживање код свих пацијената биће узета детаљна анамнеза, укључујући и анамнезу менстралних циклуса и урађен стандардни физикални преглед и антропометријска мјерења (обим струка, тјелесна маса и висина, ИТМ).

3. Трећа фаза: Биохемијске анализе

Биохемијски и хормонски параметри биће одређивани у јутрањем узорку венске крви након преконоћног гладовања код свих пацијената; једном у контролној групи и двапут (иницијално и након 6 мјесеци терапије) у студијској групи.

4. Четврта фаза: Интервентна фаза

Пацијентке са *PCOS* (Група 1) ће бити рандомизоване у два терапијска третмана лијековима за смањење *IR* током 6 мјесеци, било метформином у дози од 1500 *mg*/дан ( $n=30$ ) или миоинозитолом 2 *g* плус фолна киселина 200 *mg* сваки дан; ( $n=30$ ). Након три мјесеца верификоваће се комплијанса и нежељени ефекти лијека. Клиничка, биохемијска и хормонска процјена ће се радити на почетку и након 6 мјесеци третмана.

5. Пета фаза: Статистичка обрада података

План рада и временска динамика су одговарајући? ДА НЕ

#### IV.8 Метод и узорак истраживања

##### Испитаници

Студијску групу (Група 1) чиниће 60 жена репродуктивне доби старости од 17 до 40 година у којих ће се поставити дијагноза *PCOS* према Ротердамским критеријима: 30 мршавих са  $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$  и 30 прекомјерно ухрањених/гојазних са  $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ .

Контролну групу (Група 2) чиниће 60 здравих жена репродуктивне доби старости од 17 до

40 година, са нормалним менструалним циклусима, мечоване по старости и доби са студијском групом: 30 мршавих са  $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$  и 30 прекомјерно ухрањених/гојазних са  $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ .

Дијагноза *PCOS* биће установљена на основу Ротердамских критерија Европског удружења за хуману репродукцију и гинеколошку ендокринологију/Америчког удружења за репродуктивну медицину (*ESHRE/ASRM- European Society of Human Reproduction and Endocrinology / American Society of Reproductive Medicine*) из 2003. године. Према Ротердамским критеријима дијагноза *PCOS* поставља се на темељу присутности два од три сљедећа симптома: (I) олиго/ановулације; (II) клиничких и/или биохемијских знакова хиперандрогенизма; (III) полицистичних јајника на ултразвучном прегледу.

Поремећаје менструацијскога циклуса дефинисали смо као присутност аменореје или олигоменореје, као више од шест циклуса са трајањем  $>35$  дана или изостанак три менструална циклуса у низу током протекле године.

Хиперандрогенизам ће се процјењивати на основу клиничких знакова хирзутизма и/или на темељу повишених вриједности андрогена (укупни *T*, *FAI*, *DHEAS*). Хирзутизам смо дефинисали *Ferriman-Gallweyovim* индексом већим од 8, присуством акни у трећој декади живота или андрогене алопеције.

Друге болести које имитирају *PCOS* (Кушингов синдром, когенитална адренална хиперплазија, андроген-секретујући тумори, хиперпролактинемија, поремећај функције штитасте жлијезде) искључићемо мјерењем серумских базалних вриједности 17-хидроксипрогестерона (*17-OHP*), кортизола, пролактина (*PRL*) и хормона који стимулише штитасту жлијезду (*TSH*).

У контролну групу ће бити укључене жене које су у обради ради планиранога поступка вантјелесне оплодње због мушке неплодности. У ову групу ће се укључити жене које нису имале поремећај циклуса, без клиничких или биохемијских знакова хиперандрогенизма и без ултразвучног налаза полицистичних јајника. Ниједна испитаница у контролној групи неће имати ендокринолошки поремећај као ни гинеколошке операције у анамнези.

Критеријуми за искључење из истраживања:

- пацијенти са системским болестима (дијабетес мелитус, болест штитасте жлијезде, хипертензија, кардиоваскуларне болести, хронична бубрежна слабост и малигнитет)
- терапија оралним контрацептивима, лијековима за стимулацију овулације, смањење инсулинске резистенције, хиполипемичима, као и другим лијековима који утичу на метаболизам липида и угљикохидрата посљедња три мјесеца прије почетка истраживања.

### **Метод рада**

Анамнестички ће код свих пацијената бити прикупљени сљедећи подаци: старост, пол, пушачки статус, употреба лијекова, анамнеза редовности менструалних циклуса у складу са временским интервалом од 21-35 дана у посљедњих годину дана.

У физикалном прегледу клинички хиперандрогенизам ће бити процјењен на основу присуства хирзутизма користећи *Ferriman-Gallwey* скоринг систем, присуства акни или алопеције.

Обим струка (*OS*) ће бити мјерен меком, нееластичном мјерном траком на средини растојања између доње ивице 12-ог ребра и највише тачке кристе илијаке у средњој аксиларној линији на крају нормалног издусаја.

Тјелесна маса биће мјерена калибрисаном вагом код лагано обучених пацијената без обуће.

Тјелесна висина биће мјерена у стојећем ставу пацијената без обуће користећи висиномјер.

Индекс тјелесне масе (*BMI*) ће се израчунати помоћу формуле:  $BMI = \text{тјелесна маса (kg)} / \text{висина (m}^2\text{)}$ .

Гојазност ће бити дефинисана као  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , а висцерална гојазност као  $OS > 88 \text{ cm}$ .

Крвни притисак ће бити мјерен помоћу живиног манометра у сједећем положају, са манжетом у висини срца у два одвојена мјерења у размаку од 10 минута.

Код свих испитаника у интервалу између другог до петог дана фоликуларне фазе менстралног циклуса биће одређени сљедећи параметри: *LH*, *FSH*, *PRL*, глукоза, инсулин, тестостерон, *FT4*, *TSH*, кортизол, дехидроепиандростерон сулфат (*DHEAS*), *17-OX-progesteron*, естрадиол (*E2*), секс хормон везујући глобулин (*SHBG*) и *hsCRP*, *OGTT* тест са 75 g глукозе и одређивањем глукозе и инсулина у 0 и 120 минута теста. Индекс слободних андрогена (*free androgen index-FAI*) ће се израчунати на основу односа укупног тестостерона и *SHBG* × 100. Адипонектин ће се мјерити у раној фоликуларној фази *ELISA* методом. Узорци за адипонектин ће се центрифугирати и замрзнути на  $-70^\circ\text{C}$  до коначне анализе.

Користећи стандардне процедуре биће урађена сљедећа лабораторијска мјерења:

- одређивање гликемије ензиматском методом глукозо-оксидазе
- одређивање нивоа инсулина, *free T4*, *free T3*, *TSH*, кортизол, пролактин, *FSH*, *LH*, *DHEA-SO4*, *E2*, укупни тестостерон, *SHBG* имунохемијском методом *ECLIA*, са *Cobas analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)*
- одређивање инфламаторног маркера високо сензитивног *C* реактивног протеина, имунотурбидиметријском методом на апарату *Integra 400+*, *Roche* произвођача
- одређивање статуса липида (укупни холестерол, *HDL-h*, *LDL-h*, триглицериди) након 12 сати гладовања директним ензиматским методама.

Код свих испитаника за процјену инсулинске резистенције користиће се сљедећи индекси: хомеостатски модел инсулинске резистенције *HOMA-IR* по формули:  $\text{инсулин наше (mU/l)} \times \text{GUK наше (mmol/l)} / 22,5$  и *QUICKI* (квантитативни индекс инсулинске осјетљивости) по формули:  $1 / (\log(\text{инсулин наше } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{GUK наше mg/dL}))$ .

Све испитанице урадиће трансвагиналну ултрасонографију у фоликуларној фази од 3-5 дана менстралног циклуса. Консензусом у Ротердаму постављени су сљедећи критерији за ултразвучну дијагнозу полицистичних јајника:

(I) полицистични јајник с 12 или више фоликула 2 – 9 mm у промјеру

(II) повишени волумен јајника  $> 10 \text{ cm}^3$

(III) достатност ових налаза на само једном јајнику.

Волумен јајника се израчунава према формули:  $(0,5 \times \text{дужина} \times \text{ширина} \times \text{дебљина})$ .

У другом дијелу студије пацијенте са *PCOS* (Група 1) ће бити рандомизоване у два терапијска третмана лијековима за смањење *IR* током 6 мјесеци, било метформинем у дози од 1500 mg/дан (n=30) или миоинозитолом 2 g плус фолна киселина 200 mg сваки дан (n=30). Након три мјесеца верификоваће се комплијанса и нежељени ефекти лијека.

Клиничка, биохемијска и хормонска процјена ће се радити на почетку и након 6 мјесеци третмана.

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

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

Истраживање ће бити проведено као проспективна, интервентна клиничка студија у Универзитетском Клиничком центру Републике Српске Бања Лука амбулантном и хоспиталном дијелу Клинике за унутрашње болести, одјељење ендокринологије. Лабораторијска испитивања ће се вршити у Заводу за клиничку лабораторијску дијагностику УКЦ Бања Лука и Заводу за клиничку фармакологију Медицинског факултета имунохемијском методом *ECLIA*, *ELISA* методом, имунотурбидиметријском методом, методом глукозо оксидазе и директним ензиматским методама.

Узорци ће се центрифугирати и замрзнути на  $-70^{\circ}\text{C}$  до коначне анализе.

Све испитанице урадиће трансвагиналну ултрасонографију у фоликуларној фази од 3-5 дана менстралног циклуса у амбулантном дијелу Клинике за гинекологију и акушерство УКЦ Бања Лука.

Услови за експериментални рад су одговарајући? ДА НЕ

#### IV.10 Методе обраде података

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

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

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

Предложене методе су одговарајуће? ДА НЕ

#### V ЗАКЉУЧАК

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

Образложење (до 500 карактера):

Предложена тема је актуелна и занимљива, како са научног тако и са клиничког аспекта, а кандидат испуњава све услове за израду докторске дисертације.



Стога, Комисија даје позитивну оцјену и предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвати подобност кандидата **мр сц. мед. Валентине Солдат-Станковић** и предложене теме под називом **"Утицај терапије инсулинским сензитајзерима на метаболички и хормонски профил жена са синдромом полицистичних јајника"** и одобри даљи поступак израде докторске дисертације.

Датум: 14.02.2017.

Проф. др Ранко Шкрбић, редовни професор,  
ужа научна област Фармакологија и токсикологија,  
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци,  
предсједник комисије



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



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

