

Број одлуке	15-03-18
Број предмета	05
Број предмета	2896/2-2
Почетак/Крајност	

## 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-1209/24 од 11.01.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Данијеле Базић под називом:

**“Карактеристике телесног састава код жена преко 65 година старости”.**

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, председник

2. **Проф. др Милан Петронијевић**, ванредовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан

3. **Доц. др Мирјана Веселиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно научно већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи:

## 2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **Данијела Базић** испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

### 2.1 Кратка биографија кандидата

Др Данијела Д. Базић рођена је 24.08.1984. године у Панчеву. Основну школу и средњу Медицинску школу је завршила у Крагујевцу. Након тога завршила је Високу медицинску школу у Крагујевцу, смер: Струковни медицински техничар са просечном оценом 9.32 (девет и 32/100) на којима је била похваљена као најбољи студент.

На Факултету медицинских наука у Крагујевцу дипломирала је 2012. године са просечном оценом 9.16, након пет година и девет месеци студирања. Студент је треће године Докторских академских студија, изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицина. Положила усмени докторски испит из наведеног подручја 22. јула 2016. године са оценом 9 (девет).

У периоду од 17.06.2013. до 10.08.2014. године волонтирала је на Клиници за интерну медицину, КЦ Крагујевц. Од 11.08.2014. до 08.01.2018. радила је као клинички лекар на истој клиници.

Била је учесник више домаћих, као и међународног конгреса (и носилац је сертификата UreS /RAS) на коме сам показала висок ниво познавања терапијске области реуматоидног артритиса у сесији "интерактивни квиз знања" новембра 2017. године у Београду. Члан је лекарске коморе и Српског лекарског друштва. Познаје рад на рачунару, говори енглески језик.

## **2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** "Карактеристике телесног састава код жена преко 65 година старости".

**Предмет:** Саркопенија је губитак масе скелетних мишића и снаге који долази са годинама и обично се после 40-е године живота, а најучесталија је у седмој деценији (после 65-е године). Већ од 40-е године живота губи се у просеку око 0.5% мишићне масе годишње. Особе са саркопенијом имају већу инциденцу појаве и развоја остеопорозе а вредности 25(OH)D витамина и квалитет живота су код ових особа смањени. Остеопороза је данас значајан здравствени и социо-економски проблем савременог, развијеног друштва. У питању је системски и скелетни поремећај чија је основна одлика смањење коштане масе и оштећење микроархитектуре коштаног ткива и скопчана је са повећаним ризик од настанка коштаных фрактура и последица које оне носе. У свету је 2010 год. било 25% жена и 4% мушкараца старијих од 50 година са остеопорозом. Претпоставља се да ће се на сваких десет година у 21. веку број оболелих увећати за 30%. Тек код сваке пете особе постави се благовремена дијагноза а само око трећина њих прима адекватну терапију. Присуство остеопорозе и последице које она носи значајно смањује квалитет живота пацијената.

### **Хипотезе:**

1. Телесни састав жена старијих од 65 година значајно утиче на минералну коштану густину. Постоји позитивна корелација између мишићне масе и минералне коштане густине.
2. Код пацијенткиња са смањеном масом мишићног ткива смањене су серумске вредности 25(OH)D витамина.
3. Код пацијенткиња са повећаним процентом телесне масти и саркопенијом смањена је минерална коштана густина.
4. Жене са саркопенијом и остеопорозом имају смањене серумске вредности IGF-1.
5. Ризик од настанка фрактура је повећан код жена са саркопенијом старијих од 65 година.

6. Код жена са саркопенијом смањен је квалитет живота.

### **2.3 Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат је приложио потврду о прихватању за штампу рада у коме је први аутор. Рад ће бити објављен у целини у часопису категорије M51 на једном од водећих светских језика, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације.

**Bazic D, Todorovic Z, Toncev G, Veselinovic M, Tomic Lucic A.** Difficulties in the diagnosis of inclusion body myositis- case report. *Serb J Exp Clin Res.* 2017; doi: 10.1515/sjecr-2017-0048. **M51**

### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Остеопороза је системски и скелетни поремећај чија је основна одлика смањење коштане масе и оштећење микроархитектуре коштаног ткива и скопчана је са повећаним ризик од настанка коштаных фрактура и последица које оне носе и као таква представља значајан здравствени и социо-економски проблем савременог, развијеног друштва. Присуство остеопорозе и последице које она носи значајно смањује квалитет живота пацијената.

Саркопенија представља губитак масе скелетних мишића и снаге која долази са годинама. Особе са саркопенијом имају већу инциденцу појаве и развоја остеопорозе а вредности 25(ОН)D витамина и квалитет живота смањени код таквих особа.

### **2.5. Значај и циљ истраживања**

Важност овог истраживања огледа се у испитивању значаја повезаности телесног састава код жена старијих од 65 година са минералном коштаном густином, серумским вредностима: 25(ОН)D витамина, IGF-1 (insulin growth factor-1), РТН (паратхормона) и инсулина, ризиком за настанак фрактура и квалитетом живота.

Циљ овог истраживања је превенције саркопеније и настанак фрактура, кориговање тераписког приступа и хигиенско-дијететски режим код старијих особа.

### **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

У току старења долази до промена у телесном саставу, повећања процената масног ткива због губитка мишићне масе.

Досадашња истраживања су показала различите резултате у погледу утицаја параметара телесног састава (мишићне масе и масе масног ткива) на минерлану коштану густину. Већина студија су показале да мишићна маса значајно утиче на

минерлану коштану густину, али постоје контрадикторни резултати у вези утицаја масе масног ткива на минералну коштану густину код жена у постменопаузи.

Ово истраживање је једно од ретких у коме ће бити показана повезаност телесног састава код жена старијих од 65 година са минералном коштаном густином, серумским вредностима 25(OH)D витамина, IGF-1 (insulin growth factor-1), PTH (паратхормона) и инсулина, ризиком за настанак фрактура и квалитетом живота. Такође, у нашем истраживању ће бити укључен већи узорак испитаника у односу на већину до данас спроведених истраживања са овом темом. Очекује се да ће резултати овог истраживања користити у циљу превенције саркопеније и настанка фрактура, кориговању тераписког приступа и хигиенско-дијететски режим код старијих особа.

## **2.7 Методе истраживања**

### **2.7.1 Врста студије**

Студија је дизајнирана као клиничка, неинтервенцијска, опсервациона, студија пресека.

### **2.7.2 Популација која се истражује**

Студијска популација ће обухватити особе женског пола преко 65 година старости које имају остеопорозу (T scor <-2.5 измерен на L1-L4 сегменту кичменог стуба или фемуру) и које су потписале информисани пристанак за учешће у студији. Искључујући критеријуми за испитивану групу су: дисфункције штитасте жлезде (TSH <0.3 или >5.5), анамнестички подаци о дисфункцији ендокриног система (надбубрежне жлезде, хипофизе), diabetes mellitus тип I и II, рана менопауза (пре 45 године, прематурна оваријална дисфункција, јатрогена, постоперативна), малигне болести (изузев базоцелуларног карцинома који је лечен пре више од 5 година), инсуфицијенција јетре (> 3 пута повећане вредности AST (Aspartat Aminotransferaza) и ALT (Alanin Aminotransferaza)), инсуфицијенција бубрега (вредности серумског креатинина >150  $\mu\text{mol/L}$ ), запаљенске болести зглобова и системске болести везивног ткива, гастроинтестинална обољења са малапсорпцијом, кахексија, поремећаји исхране, срчана инсуфицијенција (New York Heart Association Functional Classification - NYHA градус III /IV), анамнестички подаци о употреби гликокортикоида (дуже од 2 недеље), антиепилептика, антипсихотика. Контролну групу ће чинити особе женског пола преко 65 година старости које немају остеопорозу (t scor  $\geq$ -2.5 измерен на L1-L4 сегменту кичменог стуба и фемуру, без података о фрактурама) и немају ниједну претходно наведену болест.

Наведено испитивање је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац (број 01/17-3765) и Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу (број 01-15581/3-6).

### **2.7.3 Узорковање**

Узорковање пацијената ће се обављати по принципу простог случајног узорка, на основу резултата мерења DXA методом у кабинету за остеодензитометрију, Клинике за интерну медицину, Клиничког центра Крагујевац, који потенцијално испуњавају

укључујуће критеријуме. Сваки болесник ће бити прегледан од стране истраживача, ради утврђивања укључујућих и искључујућих критеријума.

Помоћу DXA методе вршиће се одређивање: апендикуларне скелетне масе (apendicular sceletal musle mass – ASMM), индекса скелетне мишићне масе (sceletal muscle mass index - SMI), % телесне масти, укупна телесна масноћа, минералне коштане густине на лумбалном делу кичме (L1-L4) и бутној кости. Мишићна снага ће се мерити помоћу динамометра стиском руке (Handgrip test – HGT). Физичка способност ће се оцењивати брзином хода на дистанци од 4m (gait speed- GS). Испитаници ће се попуњавати упитник за процену здравственог стања и квалитета живота (EuroQoL Quality of Life Scale - EQ5D) (14). За процену ризика од настанка фратура одређиваће се FRAX индекс.

Вршиће се одређивање лабораторијских анализа: СТН (соматотропни хормон), IGF-1 (insulin growth factor-1), РТН (паратхормон), 25(ОН)D витамин, хормони штитасте жлезде (FT4 (слободни тироксин), TSH (тирео стимулишући хормон), anti ТРО At (антитиреоидна антитела), anti TG At (антитиреоглобулинска антитела), инсулин, калцијум, фосфор, алкална фосфатаза, магнезијум, глукоза, холестерол, триглицериди, HDL и LDL холестерол, албумини, укупни протеини, глобулини.

Сви подаци пацијената ће бити сакупљани анонимно, са претходно потписаним пристанком пацијената за учешће у студији. Пацијенти који задовољавају критеријуме биће укључени у студију до броја који је прерачунат за укупну величину узорка.

## **2.7.4 Варијабле које се мере у студији**

### **Независне варијабле**

1. Женски пол
2. Старост жена преко 65 година
3. Анамнестички подаци о фрактурама (личним и породичним)

### **Зависне варијабле**

1. Серумска вредност 25(ОН)D витамина (у студијској и контролној групи).
2. Серумска вредност IGF-1 (insulin growth factor-1) (у студијској и контролној групи).
3. Серумска вредност РТН (паратхормона) и инсулина (у студијској и контролној групи).
4. Апендикуларна скелетна маса (ASMM), индекс скелетне мишићне масе (SMI), % телесне масти, укупна телесна масноћа (у студијској и контролној групи).
5. Минералнеакостана густина на лумбалном делу кичме (L1-L4) и бутној кости (у студијској и контролној групи).
6. Мишићна снага (HGT), брзином хода (GS) (у студијској и контролној групи).

### **Збуњујуће варијабле**

1. Примена друге медикаментозне терапије услед присуства коморбидитета.
2. Социо-епидемиолошки подаци и навике испитаница.

### 2.7.5 Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно публиковане студије (Pei-Yang Liu, Jasminka Z. Ilich, I Ken Brummel-Smith et al. New Insight into Fat, Muscle and Bone Relationship in Women: Determining the Threshold at Which Body Fat Assumes Negative Relationship with Bone Mineral Density. *Int J Prev Med.* 2014; 5(11): 1452–1463). На основу следећих почетних параметара: снаге студије од 95%, вероватноће грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 0.05, за двосмерно тестирање хипотезе, величина ефекта (E) износи 1.03. Уношењем наведених података у програмски пакет G power, коришћењем алокације 2:1, укупна величина узорка (total sample size=58) израчуната је коришћењем теста (Means:Different between two independent means (two groups)). Узорак је увећан за претпоставку непараметријске расподеле тако да је минимални укупан студијски узорак утврђен на 66 испитаника, у испитиваној групи 44, а у контролној групи 22 испитаника.

### 2.7.6 Статистичка обрада података

Статистичка обрада података ће се вршити на следећи начин - за континуалне варијабле биће одређене мере централне тенденције и варијабилитета, док ће за категоријске варијабле бити одређене учесталости по категоријама. У зависности од тога да ли континуалне варијабле прате нормалну расподелу или не биће испитана значајност разлике у вредностима варијабли помоћу *параметарског T-теста* за  $p < 0.05$  или *непараметарски Man-Whitney-ev U теста* ако је  $p > 0.05$ . Вредности добијених података ће се сматрати статистички значајним уколико је  $p < 0.05$ . За статистичку обраду података користиће се пакет *SPSS 20*. Резултати студије ће се изражавати као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација. Добијени резултати биће приказани табеларно и графички.

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Досадашња истраживања су показала различите резултате у погледу утицаја параметара телесног састава (мишићне масе и масе масног ткива) на минерлану коштану густину. Већина студија су показале да мишићна маса значајно утиче на минерлану коштану густину, али постоје контрадикторни резултати у вези утицаја масе масног ткива на минералну коштану густину код жена у постменопаузи. Основна предност и значај овог истраживања огледа се у испитивању значаја утицаја телесног састав жена старијих од 65 година на минералну коштану густину.

Очекује се да ће ово истраживање потврдити постојање позитивне корелације између мишићне масе и минералне коштане густине, затим да пацијенткиње са повећаним процентом телесне масти и саркопенијом имају смањену минералну коштану густину. Жене преко 65 година старости са инсуфицијенцијом D витамина имају већу учесталост појаве саркопеније која негативно утиче на квалитет живота. Жене са саркопенијом и остеопорозом имају смањене серумске вредности IGF-1. На основу FRAX индекса пацијенткиње са саркопенијом имају повећан ризик од настанка фрактура у односу на жене које немају саркопенију.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Овим истраживањем добићемо резултате о постојању позитивне корелације између мишићне масе и минералне коштане густине код жена старијих од 65 година, као и податке о учесталости саркопеније код жена са остеопорозом и инсуфицијенцијом D витамина. Добићемо информације и о серумским вредностима IGF-1, ризику за настанак фрактура и квалитету живота код особа са саркопенијом.

## 3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **проф. др Александру Томић Лучић**, ванредног професора Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина. Проф. др Александра Томић Лучић испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3.1 Компетентност ментора

Радови предложеног ментора који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Milovanovic O, Milovanovic JR, Djukic A, Matovic M, **Tomic Lucic A**, Glumbic N, Radovanovic A, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of 25-hydroxyvitamin D in healthy young adults. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015; 53(1): 1-8.
2. Milovanovic O, Milovanovic JR, Djukic A, Matovic M, **Tomic Lucic A**, Glumbic N, Radovanovic A, Jankovic SM. Variation in vitamine D plasma levels according to study load of biomedical students. *ActaPoloniaePharmaceutica* 2015; 72 (1): 213-15.
3. Rosic M, Pantovic S, Rosic G, **Tomic-Lucic A**, Labudovic T, Zivkovic V, Jakovljevic V. Glucagon effects on ischemic vasodilatation in the isolated rat heart. *J Biomed Biotechnol*. 2010; 2010: 231832.
4. **Tomić-Lučić A**, Jovanović S, Petronijević M, Veselinović M. Colonic perforation as an unusual manifestation of Behcet's disease. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(11): 992–995.
5. Zdravkovic V, Pantovic S, Rosic G, **Tomic-Lucic A**, Zdravkovic N, Colic M, Obradovic Z, Rosic M. Histamine Blood Concentration in Ischemic Heart Disease Patients. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 2011: 315709
6. **Tomic Lucic A**, Petrovic R, Radak-Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Zivanovic S, Pantovic S, Veselinovic M. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol* 2013; 32(7):1053-58.
7. Veselinovic M, Barudzic N, Vuletic M, Zivkovic V, **Tomic Lucic A**, Djuric D, Jakovljevic V. Oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: relationship to diseases activity. *Mol Cell Biochem* 2014; 391(1-2): 225-232.

8. **Lučić AT**, Veselinović M, Pantović S, Petrović D, Zivanović S, Milovanović J. Granulomatosis with polyangitis (Wegener's) and central nervous system involvement: case report. *Srp Arh Celok Lek.* 2015; 143(1-2): 83-6.
9. Vasiljević D, Veselinović M, Jovanović M, Jeremić N, Arsić A, Vučić V, **Lucić-Tomić A**, Zivanović S, Djurić D, Jakovljević V. Evaluation of the effects of different supplementation on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016; 35(8): 1909-1915.
10. Veselinović M, Vasiljević D, Vučić V, Arsić A, Petrović S, **Tomić-Lucić A**, Savić M, Zivanović S, Stojić V, Jakovljević V. Clinical Benefits of n-3 PUFA and  $\alpha$ -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients.* 2017; 9(4). pii: E325.

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Ужа област Реуматологија.

#### **5. Научна област чланова комисије**

1. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, председник
2. **Проф. др Милан Петронијевић**, ванредовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан
3. **Доц. др Мирјана Веселиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан



## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

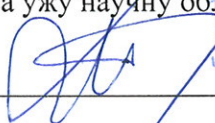
На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Данијела Базић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна. Предложени ментор је компетентан за спровођење истраживања и има довољно педагошког искуства неопходног за израду овакве докторске дисертације.

Комисија предлаже да се истраживање допуни антрополошким параметрима (телесна висина, телесна маса, индекс телесне масе, обим струка) и одређивањем гликемије (на основу чега би могли бити одређени НОМА индекси резистенције на инсулин и функције бета ћелије). На тај начин би анализа метаболичких параметара била потпунија, а повећала би се и публикабилност истраживања.

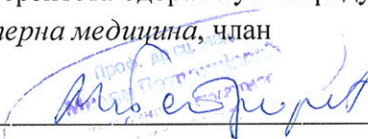
Анализирајући постављене циљеве, као и планиран метод рада, те очекиване резултате, комисија је мишљења да предложени наслов не одражава суштину рада, те предлаже да се тема рада промени и да уместо назива **“Карактеристике телесног састава код жена преко 65 година старости”** и да Научно-наставно веће Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу одобри њену израду под називом **„Анализа телесног састава и метаболичких параметара у зависности од постојања остеопорозе код жена преко 65 година старости“**.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

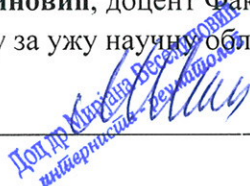
**Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, председник

  
Internista - endokrinolog

**Проф. др Милан Петронијевић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан

  
Prof. dr. Milica Petrovic

**Доц. др Мирјана Веселиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан

  
Doc. dr. Mirjana Veselinovic  
internista - reumatolog

У Крагујевцу, 29.01.2018. године