

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРЕДСЕДНИК	14. 03. 2024		
Орг. јед.			КРЕДНОСТ
05	2124		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 18.10.2023. године, одлуком број IV-03-773/23 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Анализа фактора ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената“ кандидата Игора Лукића, у следећем саставу:

1. **Др Ана Вујић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник;
2. **Др Драгана Савић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан;
3. **Др Маја Јешић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Игора Лукића и подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Игора Лукића под називом „Анализа фактора ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената“, урађена је под менторством доц. др Невене Фолић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија.

У уводном делу и теоретском разматрању, концизно и јасно изложена су актуелна сазнања о хиперинсулинемији код адолесцената, са посебним освртом на дефинисање, етиологију, епидемиолошке аспекте, патогенезу, клиничко испољавање, критеријуме дијагностиковања, терапијски приступ, као и потенцијалне здравствене последице поменутог патофизиолошког ентитета. Посебан акценат стављен је на досадашња сазнања о могућим предиспонирајућим факторима за развој хиперинсулинемије код адолесцената, уз додатно указивање на проблематику ране идентификације адолесцената са ризиком за њен развој која је, на основу података ранијих истраживања везаних за наведену тематику, остала недоречена. Такође, учињен је осврт и на значај употребе алата вештачке интелигенције на пољу идентификације фактора ризика у овом домену.

У следећем поглављу, јасно су изложени циљеви и хипотезе истраживања обухваћени овом тезом. Примарни циљ студије базирао се на утврђивању чинилаца који су самостално,

или у комбинацији са другим потенцијалним предикторима, у значајној корелацији са развојем хиперинсулинемије код адолесцената, уз квантификовање и јачине њиховог утицаја. Поред наведеног, докторска теза је имала за циљ и анализу повезаности вредности карактеристичних хематолошких и биохемијских параметара, вредности хомеостатског индекса инсулинске резистенције - HOMA-IR (engl. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) односно употребе психоактивних супстанци и развоја хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом. Постављене су хипотезе по којима су повишене вредности индекса телесне масе, недовољна физичка активност, неправилна исхрана и генетска предиспозиција значајни чиниоци за настанак хиперинсулинемије код адолесцената са повишеним вредностима гликемије, повишене вредности холестерола, HDL, LDL, триглицерида, ALT-а, AST-а, GGT-а у корелацији са развојем хиперинсулинемије код адолесцената, HOMA-IR поуздан индикатор хиперинсулинемије у популацији адолесцената, употреба специфичних психоактивних супстанци удружена са развојем хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом, као и да је примена одређених алата вештачке интелигенције од значаја у домену верификације резултата добијених статистичком обрадом података односно утврђивања чинилаца за развој хиперинсулинемије код адолесцената.

Материјал и методе рада јасно су и прецизно формулисани, презентовани на одговарајући начин и подударни са одобреним приликом пријаве докторске дисертације. Истраживање је реализовано по типу опсервационе студије пресека. Истраживачку популацију од укупно 336 учесника чинили су адолесценти оба пола, старосне доби од 12 до 17 година, са територије колубарског округа, који су се јавили на редован систематски преглед у Дом здравља Ваљево, као референтну здравствену установу на овом пољу, у периоду од септембра 2019. до септембра 2022. године и код којих су верификоване повишене вредности гликемије. Узорковање, а потом и груписање пацијената вршено је на основу меродавних смерница за дефинисање присуства хиперинсулинемије код адолесцената који су од стране педијатра на систематском школском прегледу због повишених вредности гликемије упућени да ураде тест оптерећења глукозом (енгл. Oral Glucose Tolerance Test - OGTT). Прву групу пацијената чинило је 112 адолесцената који су у оквиру реализације OGTT-а имали вредност инсулинемије $>15 \mu\text{U/ml}$ наше и/или у 120. минути OGTT-а $>75 \mu\text{U/ml}$, док је остатак до укупног броја укључених испитаника чинио другу групу адолесцената који су током спровођења OGTT-а имали вредности инсулинемије $\leq 15 \mu\text{U/ml}$ наше односно $\leq 75 \mu\text{U/ml}$ у 120. минути.

У домену зависне варијабле у истраживању, у популацији пацијената посматрана је дијагностикована хиперинсулинемија која је верификована на основу вредности инсулинемија измерених у дефинисаним етапама реализације OGTT-а.

Независне варијабле које су се пратиле у истраживању биле су основне, опште карактеристике адолесцената од истраживачког интереса: висина, телесна маса, обим струка, индекс телесне масе (ИТМ), вредност крвног притиска; основни хематолошки и биохемијски профил - комплетна крвна слика, гликемија, уреа, креатинин, мокраћна киселина, алкална фосфатаза, директни билирубин, укупни билирубин, јонограм (K^+ , Na^+ , Mg^{++}), Ц-реактивни протеин, липидограм (холестерол, HDL, LDL, триглицериди), ALT, AST, GGT; индекс инсулинске резистенције - HOMA-IR; подаци из породичне анамнезе:

присуство дијабетес мелитуса тип 2 и осталих ендокринолошких болести, кардиоваскуларних болести, онколошких болести; начини исхране: нормална исхрана, брза храна, храна богата угљеним хидратима, протеинска исхрана, храна богата шећерима, дијете и друго; физичка активност: активно бављење спортом, само школска физичка активност, недовољна физичка активност; конзумирање психоактивних супстанци. Збуњујуће варијабле чиниле су основне демографске карактеристике испитаника: пол, старост пацијента као и социо-економски услови испитаника: средина из које долази (градска, приградска или сеоска), број чланова домаћинства, услови за учење, место и услови становања (са родитељима, подстанар, код рођака, друго).

Независне и збуњујуће варијабле прикупљене су путем релевантних стандардизованих упитника на овом пољу, слободних за употребу, као што су: *Child Health Questionnaire* (CHQ), светски стандардизовани упитник за процену физичког и психосоцијалног благостања, *International Physical Activity Questionnaires* (IPAQ) - стандардизовани упитник процене физичке активности, Удружења за спорт и медицину спорта, Министарства за омладину и спорт Републике Србије, *Youth/Adolescent food questionnaire* (YAQ) - стандардизовани упитник за ученике средњих школа, којим се прикупљају информације о навикама у исхрани, *Behavioral Risk Factor Surveillance System survey* (BRFSS) - стандардизована анкета о процени ризика од хроничних незаразних болести, која садржи информације о здравственом статусу, хроничним стањима, конзумирању алкохола и слично, *Family history questionnaire* (FHQ) упитник за прикупљање података о породичној анамнези, *Short form health survey-6* (SF-36) стандардизовани упитник за процену квалитета живота адолесцената.

Прикупљени подаци су адекватно били унети у компјутерску базу података, а потом је за континуиране варијабле, значајност разлика у случајевима нормалне дистрибуције података тестирана параметријским Студентовим t тестом, док је у случајевима неправилне дистрибуције података коришћен непараметријски Kruskal-Wallis H test (нормалност расподеле праћене варијабле тестирана је помоћу Kolmogorov-Smirnov-љевог теста). За категоријске варијабле, у процени значајности разлике коришћен је χ^2 тест. Разлика у компарираним подацима сматрала се статистички значајном уколико је вероватноћа нулте хипотезе била мања од 5% ($p < 0,05$). Уз помоћ бинарне логистичке регресије процењен је степен повезаности (јачина везе) утврђених предикторских независних варијабли и праћеног исхода. За прорачун и обраду података коришћен је SPSS-25 статистички софтвер за Windows.

Након статистичке обраде података, као упоредни модел анализе података, коришћен је моћан алат вештачке интелигенције, вештачке неуронске мреже (енгл. artificial neural networks - ANN) за утврђивање ризика за настанак хиперинсулинемије. У раду су приказани резултати добијени коришћењем три различите архитектуре ANN, конструисане на основу *Taguchi*-јевог метода, ортогоналних векторских планова чиме је омогућена прецизнија и потпунија процена утицаја сваког од фактора ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани табелама и графиконима. У спроведеном истраживању утврђено је да се присуство повишених вредности индекса телесне масе, недостатак физичке активности и нездраве навике у

исхрани могу сматрати релевантним факторима који доприносе расту ризика за развој поменутог патофизиолошког феномена, а што је верификовано и применом технике вештачке интелигенције.

У поглављу „Дискусија“ интерпретирани су добијени резултати истраживања и упоређени са подацима из литературе из ове области. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

Коришћена литература је савремена, у складу са проблематиком истраживања и наведена је на одговарајући начин.

2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Игора Лукића, под називом „Анализа фактора ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената“ представља истраживање базирано на актуелној и још увек недовољно сагледаној проблематици утврђивања значајних предиктора развоја хиперинсулинемије код адолесцената.

Хиперинсулинемија представља стање преддијабетеса са изузетно високим вредностима инсулина у крви. Овај патофизиолошки ентитет може постојати дужи низ година без изражених симптома и знакова, мада се може и испољити широком палетом индивидуално груписаних клиничких и лабораторијских манифестација као што су умор, слабост, глад, повећање телесне масе, слаба концентрација и слично. Један од примарних узрока хиперинсулинемије је инсулинска резистенција, која представља смањену способност инсулина да у уобичајеним концентрацијама реализује периферно искоришћавање глукозе услед неадекватног одговара периферних ткива (скелетних мишића, јетре, масног ткива) на његово дејство. Као последица наведеног, долази до компензаторног повећања секреције инсулина од стране бета ћелија панкреаса и настанка хиперинсулинемије како би се одржала еугликемија. Хиперинсулинемија одржава нормалну толеранцију глукозе извесно време, након чега долази до исцрпљивања односно дисфункције бета ћелија панкреаса и развоја дијабетес мелитуса тип 2. Орални тест оптерећења глукозом (енгл. Oral glucose tolerance test - OGTT) са инсулинемијама представља значајан показатељ постојања поремећаја метаболизма глукозе односно способности регулације нивоа шећера у крви.

Адолесценција подразумева период укупног соматског, полног, психосоцијалног и емотивног одрастања, који се одвија од краја детињства до одраслог доба. Током овог периода могу се евидентирати и промене на пољу инсулинске сензитивности. Мада се поменути аспекти сматрају физиолошким, под утицајем појединих чинилаца као што су гојазност, недовољна физичка активност, фактори спољашње средине, стрес, вредности инсулинемије могу бити и патофизиолошке. Обзиром да раст преваленције овог здравственог проблема представља веома забрињавајући проблем модерног друштва, допринос ове студије огледа се у детаљној анализи и утврђивању потенцијалног значаја до данас неиспитиваних предиктора настанака поменутог здравственог поремећаја у популацији адолесцената, али и значаја оних о чијем утицају на поменути исход, како у појединачном случају, тако и у комбинацији са другим потенцијалним чиниоцима, постоје

неусаглашени подаци у литератури. Резултати ове студије могу бити како од изузетног научног, тако и практичног значаја на пољу креирања стратегије примене превентивних и правовремених корективних мера за спречавање настанка поменутог патофизиолошког ентитета односно развоја потенцијалних компликација (превасходно дијабетес мелитуса типа 2 и кардиоваскуларних болести) и у каснијем, одраслом животном добу.

Истраживање је засновано на савременим научним сазнањима, методолошки је добро постављено и адекватно спроведено, а проистекли резултати пружају нове научне информације од релевантног значаја из домена тематике од истраживачког интереса.

2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем релевантних доступних биомедицинских база података „Medline“, „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи („hyperinsulinemia“, „glucose“, „adolescents“, „risk factors“), нису пронађене студије истог дизајна и методолошког приступа. Тема истраживања у оквиру докторске дисертације је оригинална, обзиром да се досадашње студије нису свеобухватно и детаљно бавиле анализом чинилаца који утичу на развој хиперинсулинемије у популацији адолесцената, нарочито не оне са хипергликемијом.

Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Игора Лукића под називом: „Анализа фактора ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Игор Лукић је рођен 31.7.1987. године у Ваљеву. „Прву основну“ школу је завршио 2002. године. Средњу медицинску школу „Др Миша Пантић“ у Ваљеву је завршио 2006. године, смер: медицинска сестра-техничар. На Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду је дипломирао 2010. године на студијском програму Здравствена нега. Мастер академске студије из области Здравствене неге је завршио 2015. године на Катедри за Здравствену негу Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. Докторске академске студије из области Превентивна медицина на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу је уписао 2017. године и положио све испите предвиђене планом и програмом студија.

Кандидат је као аутор или коаутор објавио укупно 8 радова, и то 4 рада у часописима категорије M20 и 4 рада у часописима категорије M50.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. Rankovic N, Rankovic D, **Lukić I**. Innovation in Hyperinsulinemia Diagnostics with ANN-L(*atin square*) Models. *Diagnostics* (Basel). 2023;13(4):798. **M22**
2. **Lukić I**, Ranković N, Savić N, Ranković D, Popov Ž, Vujić A, Folić N. A Novel

- Approach of Determining the Risks for the Development of Hyperinsulinemia in the Children and Adolescent Population Using Radial Basis Function and Support Vector Machine Learning Algorithm. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(5):921. **M22**
3. **Lukic I**, Savic N, Simic M, Rankovic N, Rankovic D, Lazic L. Risk Assessment and Determination of Factors That Cause the Development of Hyperinsulinemia in School-Age Adolescents. *Medicina (Kaunas)*. 2021;58(1):9. **M22**

2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Игора Лукића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. У докторској дисертацији кандидат је демонстрирао одговарајућу вештину претраживања база података и њиховог прилагођавања потребама сопствене анализе, свеобухватан увид у релевантну теоријску литературу и емпиријска истраживања у области дисертације. Адекватно је дефинисао циљеве сопственог истраживања, као и оквир и методе аналитичког приступа. Изведене анализе и технички исправно представљање њихових резултата указују и на солидан ниво вештине обраде података. Кандидат је показао и оптималну способност интерпретације добијених резултата и њиховог инкорпорирања у постојећи теоријски контекст. Поглавље „Литература“ интегрише 169 цитираних библиографских јединица из ипо страних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Игора Лукића под називом „Анализа фактора ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

- Присуство бројних потенцијалних фактора ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом доминантна је одлика овог комплексног патофизиолошког ентитета, а сам покушај њиховог јасног разграничења или евентуалног заступања постулата апсолутног чиниоца - узрочника, унапред је осуђен на неуспех.
- Присуство повишених вредности индекса телесне масе, недостатак физичке активности, нездраве навике у исхрани и генетска предиспозиција могу се сматрати релевантним факторима који доприносе расту ризика за развој поменутог патофизиолошког феномена.
- Припадници популације адолесцената који се уз повишене вредности гликемије одликују присуством и хиперинсулинемије, карактеришу се и сигнификантно вишим вредностима бројних биохемијских и хематолошких параметара, а нарочито вредностима у домену липидограма (холестерол, HDL, LDL, триглицериди).

- НОМА-IR представља поуздан индикатор развоја хиперинсулинемије у популацији адолесцената
- Коришћење одређених психоактивних супстанци (алкохол, цигарете) корелира са развојем хиперинсулинемије код адолесцената са хипергликемијом.
- Адекватна примена алата вештачке интелигенције ANN од значаја је на пољу додатне верификације резултата добијених статистичком обрадом података у домену утврђивања ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената.

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Хиперинсулинемија представља озбиљан здравствени проблем модерног доба који је тесно повезан не само са инсулинском резистенцијом, већ и хипертензијом, гојазношћу, дислипидемијом, интолеранцијом на глукозу, а тако и метаболичким синдромом. Обзиром да преваленција хиперинсулинемије у адолесцентном добу у свету, као и код нас убрзано расте, резултати ове студије могу бити од изузетног значаја обзиром да дају оригинални допринос бољем познавању и разумевању фактора ризика за настанак овог патофизиолошког ентитета, што може утицати на побољшање квалитета ране идентификације адолесцената који су под ризиком за развој хиперинсулинемије, као и предузимању правовремених корективних мера за спречавање њеног настанка, а тако и, генерално, њихову даљу будућност.

2.8. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часописима индексираним на SCI листи (категорија M20):

1. Rankovic N, Rankovic D, **Lukić I**. Innovation in Hyperinsulinemia Diagnostics with ANN-L(atin square) Models. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):798. **M22**
2. **Lukić I**, Ranković N, Savić N, Ranković D, Popov Ž, Vujić A, Folić N. A Novel Approach of Determining the Risks for the Development of Hyperinsulinemia in the Children and Adolescent Population Using Radial Basis Function and Support Vector Machine Learning Algorithm. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(5):921. **M22**
3. **Lukić I**, Savic N, Simic M, Rankovic N, Rankovic D, Lazic L. Risk Assessment and Determination of Factors That Cause the Development of Hyperinsulinemia in School-Age Adolescents. *Medicina (Kaunas)*. 2021;58(1):9. **M22**

ЗАКЉУЧАК


Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Игора Лукића под називом „Анализа фактора ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Игора Лукића, урађена под менторством доц. др Невене Фолић, представља оригинални научни допринос познавању и разумевању фактора ризика који утичу на настанак хиперинсулинемије код адолесцената.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Анализа фактора ризика за настанак хиперинсулинемије код адолесцената“ кандидата Игора Лукића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

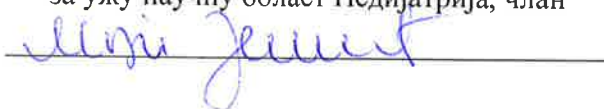
Др Ана Вујић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник



Др Драгана Савић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан



Др Маја Јешић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан



У Крагујевцу,
22.01.2024. године