

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО	25.03.2024		
Органа		ПРЕДНОСТ	
05	2620		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању Комисије за оцену завшене докторске дисертације

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној дана 14.06.2023. године, одлуком број IV-03-423/24 формирана је Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Концентрација адипоцитокина и дистрибуција масног ткива код пацијената оболелих од метаболичког синдрома“, кандидата Јелене Нешић, у следећем саставу:

1. др Ивица Петровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. др Катарина Лалић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. др Александра Јотић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Јелене Нешић и подноси Наставно-научном већу следећи:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1 Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Јелене Нешић под називом „Концентрација адипоцитокина и дистрибуција масног ткива код пацијената оболелих од метаболичког синдрома“, урађена је под менторством проф.др Александра Ђукића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија.

Наслов докторске дисертације и спроведено истраживање су идентични и усклађени са пријавом теме докторске дисертације. У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин цитирајући релевантну литературу изложио релевантне информације које се односе на дефиницију, историју, епидемиологију и патофизиологију метаболичког синдрома. Кандидат је описао и фазе метаболичког синдрома, уз посебан осврт на промене адипокина у метаболичком синдрому. Такође, кандидат је темељно

изложио актуелна сазнања о адипонектину, висфатину и интерлеукину 33. У задњем делу уводног дела разматрана је веза метаболичког синдрома и депресије.

Циљеве и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са пријавом докторске дисертације. Кандидат се у својој докторској дисертацији бавио испитивањем концентрације адипоцитокина и дистрибуцијом масног ткива код пацијената оболелих од метаболичког синдрома.

У поглављу материјал и методе прецизно је наведена методологија која је коришћена током истраживања, а која се подудара са предложеним у пријави докторске дисертације. Студија је укључивала пацијенте који су у зависности од постојања МС били регрутовани из популације пацијената прегледаних у Ендокринолошкој амбуланти, Интерне клинике, Клиничког центра Крагујевац, који су након прегледа упућивани у Дневну болницу Центра за ендокринологију, на даље испитивање. У зависности од постојања метаболичког синдрома, испитаници су подељени у две групе. Детаљно је објашњено који су критеријуми за укључивање у студију, а који су за искључивање пацијената као и на основу којих карактеристика су пацијенти подељени у одређене групе. Описане су све методе које су коришћене у студији: одређивање серумских концентрација биохемијских параметара и концентрације адипоцитокина. На крају поглављу Материјал и методе наведено је који су статистички тестови коришћени.

Резултати истраживања су систематично приказани у табела (укупно 25) и графицима (укупно 21). Добијени резултати указују да пацијенти са МС имају промену антрополошких параметара у правцу централног типа гојазности, поремећај гликорегулације (са повишеним индексима резистенције на инсулин), дислипидемију, пораст ALP-а, повишену концентрацију адипонектина и висфатина.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања уз осврт на предходно спроведена истраживања других аутора из ове области. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података из доступне литературе.

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

Метаболички синдром представља скуп фактора ризика за настанак кардиоваскуларних обољења и дијабетеса мелитуса типа 2, услед постојања инсулинске резистенције. Овај синдром карактерише абдоминална гојазност и још два од четири критеријума и то: артеријска хипертензија, дисгликемија, повишен ниво триглицерида (TAG), снижен ниво HDL (енгл. High Density Lipoprotein) у периферној крви. Примарни догађај у настанку метаболичког синдрома јесте позитиван енергетски биланс који доводи до повећања масе масног ткива, следи промена метаболизма слободних масних киселина које стимулишу ендегену продукцију глукозе изазивајући инсулинску резистенцију која је један од главних патофизиолошких механизма у настанку преддијабетеса и дијабетеса тип 2 и повећању кардиоваскуларног ризика. Ризик од кардиоваскуларних болести код особа са метаболичким синдромом је 30-40% већи него у здравој популацији. Хронична инфламација је најважнија карактеристика метаболичког синдрома, а инфламаторни

сигнали углавном потичу из висцералног масног ткива. Примарно висцерално масно ткиво синтетише значајне количине адипоцитокина. Код пацијената са метаболичким синдромом долази до промена нивоа адипоцитокина у периферној крви у зависности од фазе тог синдрома.

До сада рађене студије, показују да ниво адипонектина у периферној крви опада непосредно пре појаве инсулинске резистенције, што показује да хипоадипонектинемиа може да буде рани биомаркер за откривање метаболичког синдрома. Хипоадипонектинемиа је присутна код гојазних особа, оболелих од дијабетес мелитуса тип 2, али и код особа са присуством других клиничких или биохемијских параметара метаболичког синдрома. До сада у литератури више је испитиван биомаркер адипонектин, док последњих година је откривен нов адипоцитокин висфатин. У доступној литератури за сада не постоји велики број студија везаних за висфатин. Студија Chang-а и сарадника показала је да код болесника са метаболичким синдромом снижен ниво адипонектина, док је повишен ниво висфатина у периферној крви. Адипонектин и висфатин могу да буду маркери за рану дијагнозу метаболичког синдрома. Manal и сар. су у својој студији показали да је ниво висфатина значајно виши код пацијента са типом 2 дијабетеса и метаболичким синдромом, у односу на оне без метаболичког синдрома, и да висфатин може да буде укључен у патогенезу дијабетеса и да има улогу у предвиђању метаболичког синдрома код пацијената оболелих од дијабетес мелитуса. Esteghamati и сар. су показали да пацијенти са метаболичким синдромом имају виши ниво висфатина у односу на здраве испитанике, и да има негативну корелацију са параметрима гликорегулације (HbA1C, HOMA-IR) и параметрима липорегулације (HDL, TAG). Ниво висфатина је знатно виши код жена оболелих од метаболичког синдрома. У литератури не постоји студија пресека која је истовремено испитивала системске нивое два адипоцитокина, адипонектина и висфатина, у односу на дистрибуцију масног ткива и фазу метаболичког синдрома.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“, „KoBSON“, „PubMed“ и „Google Scholar“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „Metabolic syndrome“, „adipocytokines“, „visceral adipose tissue“, „insulin resistance“ нису пронађене студије сличног дизајна. Сходно томе, Комисуја констатује да докторска дисертација кандидата Јелене Нешић под називом „Концентрација адипоцитокина и дистрибуција масног ткива код пацијената оболелих од метаболичког синдрома“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А.Лични подаци

Кандидат Јелена Нешић Јелена Нешић рођена је 24.06.1981.године у Крагујевцу где је завршила основну школу и Другу крагујевачку гимназију са одличним успехом. Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2000/2001. године, где је и дипломирала 28.12.2006.године са просечном оценом 9,43, и тиме је стекла звање доктора медицине. Од 2008. године је у сталном радном односу у Центру за ендокринологију, Интерне клинике КЦ „Крагујевац“. Специјализацију из Интерне

медицине уписала је маја 2010. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, а јула 2014. године положила је специјалистички испит из Интерне медицине, чиме је стекла звање специјалисте Интерне медицине. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицине-ендокринологија, уписала је школске 2007/2008. године. Усмени докторански испит положила је 2011. године. Од 2011. године запослена је на катедри за Интерну медицину, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, прво као сарадника у настави, затим истраживач сарадник, а од 2017 године асистент за ужу научну област Интерна медицина. Кандидат је аутор више оригиналних научних радова објављених у часописима индексираним на SCI листи. Резултати рада наведеним под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Б. Списак објављених радова

1. Nestic J, Ljubic B, Rosic V, Djukic A, Rosic M, Petrovic I, Zornic N, Jovanovic IP, Petrovic S, Djukic S. Adiponectin and Interleukin-33: Possible Early Markers of Metabolic Syndrome. *J Clin Med.* 2022 Dec 24;12(1):132. M21

2. Zornić N, Milovanović DR, Stojadinović M, Radovanović D, Davidović G, Simović S, Bukumirić Z, Janjić V, Marić N, Jevđjić J, Rosić V, Nešić J. Quality of life of the mechanically ventilated patients with community acquired pneumonia. *Vojnosanit Pregl* 2018;75(9):864-874. M23

3. Ignjatovic V, Pavlovic S, Miloradovic V, Andjelkovic N, Davidovic G, Djurdjevic P, Stolic R, Iric-Cupic V, Simic I, Ignjatovic VD, Petrovic N, Smiljanic Z, Zdravkovic V, Simovic S, Jovanovic D, Nestic J. Influence of Different β -Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21(1):44-52. 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 Јелене Нешић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак, Литература, Прилози и Скраћенице. Написана је на 129 страна и има 21 графика и 25 табела. Поглавље „Литература“ садржи 297 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу предходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Јелене Нешић под називом „**Концентрација адипоцитокина и дистрибуција масног ткива код пацијената оболелих од метаболичког синдрома**“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

1. Анализом испитиваних параметара између групе пацијената са МС и контролне групе (пацијенти без МС) регистровано је:
 - Пацијенти са МС у односу на контролну групу су сличних година старости, полне дистрибуције, али је већа учесталост пацијената са нижом и средњом стручном спремом.
 - Пацијенти са МС имају статистички значајно више вредности телесне масе, ВМІ, обима струка, односа обима струк/кук, систолног и дијастолног крвног притиска, израженије вредности антрополошких и клинички параметара карактеристичних као и параметара добијених анализом телесног састава: количина и процента укупне масти, количина андроидне масти, количина трупне масти, односа укупне и трупне масти.
 - Пацијенти са МС имају статистички значајно више вредности биохемијских параметара карактеристичних за статозу јетре (AST-а, ALT-а, GGT-а, ALP-а), мокраћне киселине.
 - У периферној крви пацијената са МС концентрација адипонектина и висфатина је статистички значајно већа у поређењу са групом пацијената без МС.
 - Пацијенти са МС имају статистички значајно више вредности маркера инфламације (броја леукоцита, фибриногена и CRP-а) у односу на пацијенте без МС, док у концентрацијама интерлеукина 1 и интерлеукина 6 није било значајних разлика.
 - Пацијенти са МС имају статистички значајно више вредности гликемије током OGTT-а, инсулинемије у свим тачкама OGTT-а (са изузетком 30 мин), као и више вредности HbA1c. У групи пацијената са МС регистроване су статистички значајно ниже вредности параметара који одсликавају резистенцију на инсулин (Matsuda индекс, Cederholm индекс, Quicki индекс, Gutt индекс, Stumvol индекс и индекса диспозиције) и значајно повећање HOMA IR, али није регистрована статистички значајна разлика у односу на вредност Homa beta.
 - Регистрована је статистички значајна разлика у концентрацији липидних параметара, пацијенти са МС имају статистички значајно више вредности укупног холестерола, LDL-холестерола, non-HDL холестерола, триглицерида, ремнант холестерола, а статистички значајно ниже вредности HDL холестерола. Учесталост атерогене дислипидемије је статистички значајно већа у групи пацијената са МС у односу на контролну групу.
2. Анализом корелације испитиваних параметара у студијској популацији, добијени су следећи резултати:
 - Концентрације адипонектина показује позитивну корелацију са вредностима гликемије у 0 минути током OGTT-а, али није уочена повезаност са другим параметрима гликорегулације, липорегулације, антрополошким и параметрима процене телесног састава.

- Концентрације висфатина показују позитивну повезаност са вредностима триглицерида као и NonHDL холестерола, док није уочена повезаност са другим параметрима липорегулације, гликорегулације, антрополошким и параметрима процене телесног састава.
3. Анализом испитиваних параметара пацијената у зависности од фаза МС регистровано је:
- Анализа промена концентрације адипонектина и висфатина показала је да постоје значајне промене концентрације висфатина кроз фазе МС за разлику од адипонектина, где није забележен исти феномен. Концентрација висфатина кроз фазе МС показује да прогресивно расте у почетним и средњим фазама, док у задњој дисгликемијској фази опада.
 - Анализа антропометријских параметара и телесног састава кроз фазе МС је показала да постоји статистички значајно постепено повећање у свим фазама МС
 - Анализом параметара гликорегулације показано да постоји статистички значајан прогресиван пораст вредности гликемија током OGTT-а у свим фазама МС, док вредности инсулинемија најпре расту, а затим опадају у касним фазама МС; Вредност HbA1C расте у касним фазама МС.
 - Анализом индекса инсулинске сензитивности резистенције кроз развојне фазе МС долази до прогресивног смањења индекса који осликавају сензитивност инсулина, односно да пацијенти са поремећеном толеранцијом глукозе (у касним фазама МС) имају снижене вредности ових индекса (Matsuda, Cederholm, Gutt и Stumvoll индекса) у односу на ране фазе МС; Док како напредује МС кроз развојне фазе МС расту параметри инсулинске резистенције (НОМА-IR) и опада сензитивност инсулина (QUICKI)). Индекси инсулинске секреције (НОМА beta, индекс диспозиције) статички значајно опада кроз развојне фазе МС, односно да пацијенти у касним фазама МС имају ниже индексе секреције инсулина у односу на ране фазе, односно да пацијенти у касним фазама МС имају дисфункцију бета ћелија и манифестовану дисгликемију.
 - Анализом биохемијских параметара и липорегулације кроз фазе МС је показано да постоји статистички значајан прогресиван пораст: мокраћне киселине, AST-а, ALP-а, GGT-а, укупног холестерола, TAG, nonHDL холестерола, remnant холестерола током свих фаза МС; док вредности мокраћне киселине, AST-а, ALT-а, GGT-а и ALP-а најпре расту у почетним фазама, а затим опадају у касним фазама МС .
 - Анализа односа концентрација адипонектина и IL-33 показује да се концентрација IL-33 може користити за детекцију компензаторног скока концентрације адипонектина у раној фази метаболичког синдрома, те да се могу користити као рани маркери поремећаја у метаболичком синдрому.
4. Учесталост испољавања депресивних симптома није била статистички значајна разлика између група пацијената са и без МС.

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Повишена концентрација адипонектина и висфатина је регистрована у МС и може бити рани маркер за настанак метаболичког синдрома. Анализа односа концентрација адипонектина и IL-33 показује да се концентрација IL-33 може користити за детекцију компензаторног скока концентрације адипонектина у раној фази метаболичког синдрома, те да се могу користити као рани маркери поремећаја у метаболичком синдрому.

2.8. Начини презентовања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на *SCI* листи (категирија M20).

Nesic J, Ljujic B, Rosic V, Djukic A, Rosic M, Petrovic I, Zornic N, Jovanovic IP, Petrovic S, Djukic S. Adiponectin and Interleukin-33: Possible Early Markers of Metabolic Syndrome. *J Clin Med*. 2022 Dec 24;12(1):132. **M21**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Јелене Нешић под називом **„Концентрација адипоцитокина и дистрибуција масног ткива код пацијената оболелих од метаболичког синдрома“**, сматра да је истраживање базирано на актуелним сазнањима и одговарајућој методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено. Добијени резултати су јасни, прегледни и добро продискутовани.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Јелене Нешић, под менторством проф.др Александра Ђукића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја са аспекта разумевања ефекта промена концентрације адипоцитокина код раног откривања метаболичког синдрома.

Комисија са задовољством предлаже наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Концентрација адипоцитокина и дистрибуција масног ткива код пацијената оболелих од метаболичког синдрома“** кандидата Јелене Нешић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др **Ивица Петровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник



др **Катарина Лалић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



др **Александра Јотић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, 7.03.2024.године