

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

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-867/17 од 15.11.2022. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата Николе Јовичића и предложеног ментора за израду докторске дисертације под називом:

**„Утицај минералне воде Снежник на микробиоту, метаболичке, биохемијске и антропометријске параметре код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2“**

Чланови испитне комисије су:

1. **др Владимир Живковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **др Иван Срејовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. **др Ненад Стојиљковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Физиологија*, члан.

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

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

### **2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације**

Тачан узрок настанка Т2ДМ није довољно познат, а сматра се да важну улогу имају наследни фактори, стил живота и бројне придружене болести и стања. Циљ лечења Т2ДМ је постизање и одржавање оптималног нивоа глукозе, липида и крвног притиска, као и спречавање или одлагање развоја хроничних компликација.

Први корак у лечењу Т2ДМ предствља нефармаколошко лечење, односно промене у животним навикама, које подразумевају промене у начину исхране и повећање физичке активности самостално или у комбинацији са тренутно доступним оралним хипогликемијским лековима. Међутим, растућа инциденца Т2ДМ која је повезана са нежељеним ефектима и високим трошковима доступних лекова указује на потребу ефикасније едукације пацијената, али и откривања нових, мање штетних приступа у контроли глукозе и липида у крви.

Поред бројних дијета које се препоручују, последњих неколико година у фокусу научних истраживања налазе се и минералне, лековите воде које потенцијално могу да се користе у превенцији и терапији овог комплексног метаболичког поремећаја. Документовано је да је довољан унос воде повезан са нижим ризиком од хипергликемије и смањеним ризиком од настанка дијабетеса. Конзумација природних минералних вода које потичу из природних извора или подземних резервоара може имати чак и бољу терапијску корист од воде из славине код пацијената са Т2ДМ. Поред тога, минерали из ових вода поседују потенцијалне фармаколошке, физиолошке и клиничке ефекте на организам.

Забележене су бројне здравствене користи минералне воде, а многа истраживања показују да бикарбонати из минералних вода доводе до смањења нивоа холестерола и глукозе и да имају значајну улогу у превенцији кардиоваскуларних болести. Унос минералне воде киселог карактера и сиромашне калијумом, калцијумом и магнезијумом може побољшати и редокс статус код пацова са метаболичким синдромом. Поред тога, постоје извештаји који указују да је потрошња природне минералне воде ефикасна у снижавању маркера оксидационог стреса, али још увек нема довољно доказа код пацијената са Т2ДМ.

### **2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада**

С обзиром на малу доступност података о утицају минералних вода на физиолошке параметре код пацијената са Т2ДМ, евидентно је да нема ни поузданих показатеља о снижавању гликемијског индекса након употребе минералних вода.

Међутим, пацијенти са Т2ДМ, као последицу своје болести имају и придружене компликације који подразумевају поремећај моторности црева. Овај поремећај иако се сврстава у блаже компликације болести, често директно утиче на квалитет живота пацијената. С обзиром на осетљивост микробиоте на промену састава нутритивних компоненти који се уносе, интересантно је испитати како ће промене у конзумирању воде утицати на дисбиозу код пацијената са Т2ДМ, као и да ли ће ове промене имати повољне ефекте и на контролу саме болести.

На основу свега изнетог од интереса би било да се испита како ниско минерална, слабо кисела вода са извора „Снежник-1/79“ делује на микробиоту, метаболичке, биохемијске и антропометријске параметре код пацијената са Т2ДМ. Изоосмоларне концентрације  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  и хипоосмоларне концентрације других минерала у овој води могу потенцијално протективно утицати на глукорегулацију и редокс равнотежу.

### **2.3. Наслов, циљеви и хипотезе докторске дисертације**

**Наслов:** „Утицај минералне воде Снежник на микробиоту, метаболичке, биохемијске и антропометријске параметре код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2“

#### **Циљеви:**

Главни циљ овог истраживања је испитивање утицаја минералне, слабо киселе воде са извора „Снежник-1/79“ на микробиоту, метаболичке, биохемијске и антропометријске параметре код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2.

#### **Специфични циљеви:**

1. Испитати утицај примене минералне воде са извора „Снежник-1/79“ на редокс равнотежу код пацијената са Т2ДМ.
2. Испитати утицај примене минералне воде са извора „Снежник-1/79“ на микробиоту пацијената са Т2ДМ.
3. Испитати утицај примене минералне воде са извора „Снежник-1/79“ на антропометријске параметре испитаника: телесна тежина и висина, телесни састав (процент масти, мишића и воде) и ВМІ индекс.
4. Испитати ефекат минералне воде на вредности артеријског крвног притиска, квалитативне параметре пулса, ултразвук срца и ЕКГ.
5. Испитати утицај примене минералне воде на вредности биохемијских маркера крви (комплетна крвна слика, SE, CRP, фибриноген, уреа, креатинин, липидограм, хепатограм, јонограм).

#### **Хипотезе:**

1. Очекује се да примена минералне воде са извора „Снежник-1/79“ може да утиче позитивно на микробиоту и редокс равнотежу код пацијената са Т2ДМ.
2. Очекује се да примена минералне воде са извора „Снежник-1/79“ може да утиче позитивно на антропометријске и показатеље кардиоваскуларне функције код пацијената са Т2ДМ.

3. Очекује се да примена минералне воде са извора „Снежник-1/79“ може да утиче позитивно на биохемијске показатеље код пацијената са Т2ДМ.

## **2.4. Методе истраживања**

### **2.4.1. Врста студије**

Експериментална, проспективна клиничка студија.

### **2.4.2. Популација која се истражује**

Истраживање које је планирано обухвата групу од 60 испитаника, пацијената оболелих од Т2ДМ (оба пола, старости од 30 – 60 година) који се лече у Специјалној болници Меркур, Врњачка Бања.

Пре отпочињања студије ће се обезбедити одобрење надлежног Етичког комитета као и писани пристанак испитаника. Током извођења студије биће поштовани сви прописи добре клиничке праксе који су одређени мишљењима Републичке стручне комисије за дијабетес при Министарству здравља Републике Србије, и усклађени са европском директивом у овој области и другим правилима наше земље и међудржавне сарадње са Европском унијом у овој области. Биће поштована сва права приватности пацијента, а безбедност студије по њихово здравље максимална.

### **2.4.3. Узорковање**

Студијски узорак ће чинити 60 пацијената оболелих од Т2ДМ који су упућени на лечење у специјалну болницу Меркур. По пријему у болницу испитаници ће бити методом случајног узорка сврстани у 2 једнаке групе:

1. група: испитаници који ће уз одговарајућу терапију узимати и прописану количину минералне воде са извора „Снежник-1/79“ у трајању од 3 недеље (n=30) (10).
2. група: испитаници који ће уз одговарајућу терапију узимати и прописану количину обичне воде за пиће из водоводног система у трајању од 3 недеље (n=30).

#### *Критеријуми за укључење у студију*

- 1) старосна доб (30 – 60 година);
- 2) дијагностикован дијабетес мелутус тип 2 према критеријумима Националног водича добре клиничке праксе за дијабетес мелутус из јула 2012 (HbA1C  $\geq$  6.5% или, гликемија наше  $\geq$  7,0 mmol/L или, гликемија у току OGTT-а са 75 g глукозе у 120. минути  $\geq$  11,1 mmol/L или, 4. гликемија у било ком случајном узорку крви (без обзира на оброк)  $\geq$  11,1 mmol/L уз присуство типичних дијабетесних симптома (полиурија, полидипсија, губитак у телесној тежини).

3) одсуство компликација шећерне болести које могу да угрозе учествовање у студији (дијабетесно стопало, ретинопатија, хемодијализа).

*Примена минералне воде са извора „Снежник-1/79“*

Према стадијуму болести и општем стању пацијената количина воде ће се индивидуално доzirати (1,5 до 3 литра) од стране ординирајућег лекара у специјалној болници ”Меркур”.

#### **2.4.4. Варијабле које се мере у студији**

Током студије биће мерени следећи параметри:

1. антропометријски параметри (телесна тежина и висина, обим струка, дебљина кожног набора, BMI);
2. процена телесног састава (биелектрична импеданца (BIA) – укупна количина воде (TBW), безмасна маса (LBM), телесна маст (FM), екстрацелуларна маса (ECM), индекс (ECM / BMC) и ћелијска фракција (%));
3. дневник дневних obroка;
4. дневник праћења цревног пражњења;
5. анализа столице;
6. вредности HbA1C, гликемије и инсулинемије (наште и након ОГТТ-а);
7. липидограм;
8. вредности артеријског крвног притиска (систолног, дијастолног, средњег артеријског притиска) и квалитативни параметри пулса (фреквенца, ритам, величина, тврдоћа, брзина);
9. параметри ултразвука срца (EDD, ESD, EF, FS, хемодинамски параметри/протоци, итд);
10. ЕКГ параметри (синусна тахикардија и брадикардија, атријална тахикардија/флатер/фибрилација, вентрикуларне аритмије, патолошки Q зубци, ST елевација, хипертрофија леве коморе, AV блок);
11. вредности биохемијских маркера крви: (ККС, SE, CRP, фибриноген, уреа, креатинин, липидограм, хепатограм, јонограм);
12. маркери оксидационог стреса (индекс липидне пероксидације-TBARS, нитрити-NO<sub>2</sub>, супероксид анјон радикал-O<sub>2</sub><sup>-</sup> и водоник пероксид-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) и ензими антиоксидационе заштите (супероксид дизмутаза-SOD, каталаза-CAT и редуковани глутатион-GSH).

Наведени параметри биће мерени на почетку, при пријему у специјалну болницу ”Меркур” и након 21 дана употребе минералне воде, односно након отпуста из специјалне болнице Меркур, Врњачка Бања.

#### **2.4.5. Снага студије и величине узорка**

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима недавно публиковане студије у којој је испитиван ефекат минералних вода. Студијски узорак је израчунат узимајући алфа

грешку ( $\alpha$ ) од 0,05 и снагу студије од 0,8 (бета грешка 0,2) за Студентов  $t$  тест (два независна узорка), успоређујући групе између себе (у оба смера), према статистичком програму *G\*Power 3* (12). Узимањем у обзир резултате наведене студије и на основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између група, утврђен је број од укупно 60 испитаника.

#### **2.4.6. Статистичка анализа**

За статистичку анализу резултата користиће се професионални статистички програм *SPSS 22.0* за *Windows*. Параметри од значаја ће се у зависности од њихове природе изражавати као: фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација, ранг и 95% интервали поверења. Вредности ће бити представљене као средња вредност ( $X$ )  $\pm$  стандардна девијација ( $SD$ ), при чему се за статистичка значајност подразумева да је  $p < 0,05$ . Ради процене нормалности расподеле употребљаваће се *Kolmogorov Smirnov* и *Shapir Wilk* тест, и графици: хистограм и *normal QQ plot*. За тестирање разлика између параметара, у зависности од њихове природе, користиће се Студентов  $t$ -тест, *Mann-Whitney* тест, Фишеров тест апсолутне вероватноће, једнофакторска или двофакторска анализа варијансе.

#### **2.5. Значај истраживања за развој науке**

Дијабетес мелитус (ДМ) представља метаболички поремећај који се карактерише хипергликемијом наше или након obroка, услед апсолутног или релативног дефицита у производњи или дејству инсулина. Према Међународној федерацији за дијабетес постоји 390 милиона пацијената оболелих од дијабетеса у свету, што указује на то да је он достигао размере глобалне епидемије. Дијабетес мелитус тип 2 (Т2ДМ) је најчешћи облик дијабетеса (90-95 % случајева) и развија се секундарно услед недостатка инсулина, док примарни поремећај подразумева инсулинску резистенцију. Узевши у обзир пораст инциденце и епидемиолошки карактер другог типа шећерне болести свуда у свету и код нас, налази истраживања могу допринети рутинском укључењу овог терапијског приступа у третману поменутог стања као адјувантног, медицински оправданог и економски исплативог.

#### **2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје**

Узимајући у обзир да су минералне воде са извора „Снежник-1/79“ још од почетка 20. века препознате за лечење проблема гастроинтестиналног тракта, још један од циљева овог истраживања био је да се испита колико и помоћу којих молекулских механизма ова минерална вода може допринети у отклањању проблема опстипације код пацијената са Т2ДМ. Дисбиоза као један од фактора настанка хроничне опстипације, представља поремећај цревне микрофлоре у поређењу са здравом популацијом. Током последње деценије велики је број података који повезују развој метаболичког синдрома са дијабетесом и варијацијама цревне микробиоте као кључног регулатора у хомеостази ГИТ-

а. Очекујемо да ће примена природне минералне воде побољшати контролу Т2ДМ, пре свега регулисати гликемију и липидни статус, а уз то и остварити позитиван утицај на микробиоту. У том смислу, наши резултати могу помоћи у расветљавању ефеката које овај нефармаколошки вид терапије има на поменуте параметре и целокупно опште стање пацијената са Т2ДМ.

## 2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Мр сц. др Никола Јовичић, магистар медицинских наука, рођен је у Београду 07.12.1977. Основну и средњу школу завршио је у Крагујевцу и за обе је носиоцу Вукове дипломе. Медицински факултет у Крагујевцу уписао је школске 1996/97., а студије завршио 2003. године. На другој години је био демонстратор на предмету медицинска физиологија и добио похвалницу као успешан студент на том предмету. Просечна оцена је била 8,66. По завршетку студија одслужио је војни рок 2004. године у ШРО санитарска служба. Радио је у Гарнизонској амбуланти у Крагујевцу три године као лекар опште праксе са чином поручника. Последипломске магистарске студије уписао је школске 2003/04. године на смеру за клиничку и експерименталну фармакологију, Медицинског факултета у Крагујевцу. Магистарски рад одбранио је 2007. са темом „Фармакоекономски аспекти употребе латанопроста у поређењу са тимололом у лечењу примарног глаукома отвореног угла“. Специјализирао је Интерну медицину на Војномедицинској академији у Београду. Сада ради на Институту за ваздухопловну медицину (ВМИ) на Војномедицинској академији на месту начелника кабинета за унутрашње болести.

Као први аутор објавила један рад у целини у часопису категорије М23, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

**Riznić N, Milovanović DR, Djukić Dejanović S, Janković SM, Ravanić D, Ignjatović Ristić D, Petrović D, Jovanović M, Mladenović V, Ružić Zečević D, Janjić V.** Effects of antidepressants on serum concentrations of bone metabolism markers and major electrolytes in patients from routine psychiatric practice. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(7): 615–624. **M23**

## 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија. Предложени ментор испуњава све услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3.1. Компетентност ментора

Проф. др Владимир Јаковљевић

1. Rudic J, **Jakovljevic V**, Jovic N, Nikolic M, Sretenovic J, Mitrovic S, Bolevich S, Bolevich S, Mitrovic M, Raicevic S, Andric K, Dimkic Milenkovic A, Rakic D, Joksimovic Jovic J.

Antioxidative Effects of Standardized Aronia melanocarpa Extract on Reproductive and Metabolic Disturbances in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Antioxidants* (Basel). 2022;11(6):1099.

2. Grabež M, Škrbić R, Stojiljković MP, Vučić V, Rudić Grujić V, **Jakovljević V**, Djuric DM, Suručić R, Šavikin K, Bigović D, Vasiljević N. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenols on the outcomes of inflammatory factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(2):57.
3. Joksimovic Jovic J, Sretenovic J, Jovic N, Rudic J, Zivkovic V, Srejovic I, Mihajlovic K, Dragic N, Andjic M, Milinkovic M, Milosavljevic Z, **Jakovljević V**. Cardiovascular Properties of the Androgen-Induced PCOS Model in Rats: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:8862878.
4. Nikolic M, Zivkovic V, Jovic JJ, Sretenovic J, Davidovic G, Simovic S, Djokovic D, Muric N, Bolevich S, **Jakovljević V**. SGLT2 inhibitors: a focus on cardiac benefits and potential mechanisms. *Heart Fail Rev*. 2022;27(3):935-949.
5. Bradic J, Milosavljevic I, Bolevich S, Litvitskiy PF, Jeremic N, Bolevich S, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic J, Jovicic N, Mitrovic S, **Jakovljević V**. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuate cardiac ischaemia-reperfusion injury in rats with diabetes mellitus type 2. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021 Apr;48(4):575-584.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Физиологија.

Предмет истраживања, циљ, постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању међусобно су усклађени, а предложени ментор има научне компетенције подударне са предметом истраживања.

#### 5. Научна област чланова комисије

1. др **Владимир Живковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. др **Иван Срејовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. др **Ненад Стојиљковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Физиологија*, члан.

Сви предложени чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Николе Јовичића имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.



### Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада Николе Јовичића, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.

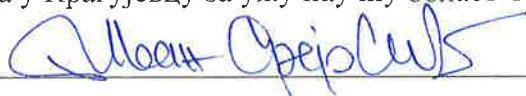
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Николе Јовичића под називом: „Утицај минералне воде Снежник на микробиоту, метаболичке, биохемијске и антропометријске параметре код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2“ и одобри њену израду.

#### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **др Владимир Живковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



2. **др Иван Срејовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан



3. **др Ненад Стојиљковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Физиологија*, члан



У Крагујевцу, 21.11.2022. године

