

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

Број одлуке		10. 02. 2020	
Организација	Број	И. м. п.	Вредност
05	1331/19		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-989/33 од 12.12.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Марије Костић** под називом:

„Утицај елиминационе дијете код интолеранције на храну на здравствено стање и спортску способност професионалних спортиста“

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

1. **Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Проф. др Анђелка Стојковић Анђелковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Педијатрија*, члан;
3. **Проф. др Брижита Ђорђевић**, редовни професор Института за броматологију Фармацеутски факултет Универзитета у Београду за ужу научну област *Броматологија*, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Марија Костић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Рођена 03.01.1985. године у Чачку. Завршила Гимназију у Чачку, природно-математички смер, са одличним успехом. 2010. године је дипломирала на Медицинском факултету Универзитета у Београду, са просечном оценом током студија 8,00. Студент је треће године Докторских академских студија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. 2017. године је уписала специјалистичке студије из области педијатрије. Тренутно је запослена у Дому здравља „Др Симо Милошевић” као лекар на педијатрији.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Утицај елиминационе дијете код интолеранције на храну на здравствено стање и спортску способност професионалних спортиста“

Предмет: Испитивање утицаја елиминационе дијете на здравствено стање и спортски учинак професионалних спортиста са интолеранцијом на храну.

Хипотезе:

1. Тромесечна елиминациона дијета која искључује намирнице на које постоји интолеранција доводи до смањења нивоа специфичних IgG антитела у крви на те намирнице.
2. Тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција доприноси смањењу гастроинтестиналних тегоба код професионалних спортиста.
3. Тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција доводи до побољшања телесне композиције код професионалних спортиста.

4. Тромесечна елиминациона дијета без намирница на које постоји интолеранција позитивно утиче на аеробну способност професионалних спортиста.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, **Марија Костић**, је објавила рад у целини у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Kostic-Vucicevic M**, Michalickova D, Dikic N, Stojmenovic T, Andjelkovic M, Nikolic I, Vukasinovic-Vesic M, Malic T. Food elimination based on immunoglobulin G antibodies improves gastrointestinal discomfort symptoms and sport performance in professional athletes. *Med Sport*. 2017;70(4):480-94. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Интолеранција на храну представља предмет дискусије у оквиру научне заједнице, јер постоје подељена мишљења о значају и уопште постојању овог феномена. За такав став су заслужни контрадикторни резултати многих клиничких студија. Показано је да је интолеранција на храну присутна код 2-20% светске популације, а код особа које имају синдром нервозних црева преваленција је преко 80%. Дакле, чини се да је овај феномен значајан проблем савременог човека и може бити узрок бројних здравствених проблема, као што су хронична сидеропенијска анемија, хронични умор, хронични ринитис, гојазност, синдром иритабилног колона, екцем, хипертензија, дијабетес мелитус типа II, синдром малапсорпције, хипотиреоидизам, депресија, астма. Без обзира на све наведене чињенице, интолеранција на храну још увек остаје непрепозната у многим случајевима.

Генерално, термин „интолеранција на храну” се користи да опише све здравствене тегобе повезане са конзумирањем хране. Интолеранција на храну функционалног порекла може бити токсична и нетоксична (односи се на микроорганизме или природне загађиваче хране). Нетоксична интолеранција може бити имунолошки и не-имунолошки посредована. Када је реч о имунолошким реакцијама преосетљивости (алергијама) на храну, постоје две врсте: посредоване IgE антителима (тип I) и оне посредоване не-IgE антителима, а то су најчешће IgG антитела (тип III).

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа у потенцијално новим сазнањима о утицају примене елиминационих дијета код спортиста са интолеранцијом на храну на здравствено стање и спортски учинак.

Циљ ове студије би био испитивање утицаја тромесечне елиминационе дијете креиране на бази резултата специфичног IgG теста интолеранције на храну на GI симптоме и спортску способност код професионалних спортиста. У складу са овим општим циљем постављени су и следећи специфични циљеви:

1. Испитати да ли елиминациона дијета у трајању од 3 месеца доводи до промене нивоа IgG антитела у крви спортиста који имају интолеранцију на поједине намирнице.
2. Испитати како елиминациона дијета у трајању од 3 месеца утиче на гастроинтестиналне симптоме код спортиста интолерантних на неку намирницу.
3. Испитати утицај тромесечне елиминационе дијете на телесну композицију спортиста.
4. Испитати утицај тромесечне елиминационе дијете на аеробну способност спортиста интолерантних на поједине намирнице.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Деструкција IgE сензибилисаних ћелија, приликом поновног контакта са алергеном из хране, доводи до појаве специфичних гастроинтестиналних, кожних, респираторних и кардиоваскуларних симптома. Хиперсензитивна реакција типа III је посредована имунским комплексима (IgG антитела-антиген из хране) формираним у гастроинтестиналном тракту (ГИТ). За настанак овог типа преосетљивости потребно је да постоји повећана пропустљивост гастроинтестиналне (ГИ) баријере. Формирани имунски комплекси пролазе у циркулацију и изазивају различите симптоме, у зависности од ткива где се депонују. У циљном ткиву, имунски комплекси привлаче фагоците и ослобађају медијаторе запаљења, што води ка развоју хроничне инфламације. Реакција преосетљивости на храну типа III се

врло лако идентификује путем популарних дијагностичких техника, које подразумевају мерење нивоа специфичних IgG антитела на алергене у серуму. Ови лабораторијски тестови су контраверзни и распрострањено је мишљење да они показују само степен изложености појединој намирници. Другим речима, ниво алерген-специфичних IgG антитела у серуму може бити повишен и код здравих појединаца и зависи од много фактора (пол, године живота, поднебље, присуство појединих болести ГИТ-а. Међутим, Volpi и Mascari (2009) су показали да ниво алерген-специфичних IgG антитела одређених ELISA тестом (енг. enzyme-linked immunosorbent assay) може бити користан показатељ нежељених реакција на храну и преосетљивости на поједине намирнице.

Опште је познато да умерена физичка активност има позитивне ефекте на имунитет, као што су повећање имунокомпетенције и смањење ризика за инфекције у односу на седентарне особе. Међутим, веома интензивна и честа физичка активност, што је случај код професионалних спортиста, може имати негативне ефекте на имунитет. Наиме, током интензивног тренинга се смањује проток крви и расте температура у ГИТ-у, што изазива нарушавање тесних веза (енг. tight junctions) између ентероцита и резултира повећањем пермеабилности GI баријере, бактеријске транслокације и системске инфламације. То је заправо један од разлога за постојање повећане осетљивости у популацији професионалних спортиста на интолеранцију на храну. Ту чињеницу поткрепљује и податак да спортисти који се баве спортовима издржљивости имају низ GI тегоба.

Упркос томе што постоји велика количина доказа о ефикасности елиминационе дијете у појединим патогеним стањима, готово да нема таквих података за популацију врхунских спортиста. Међутим, чињеница је да врхунски спортисти избегавају одређене намирнице без обзира на недостатак позитивних клиничких доказа. Тако је једна анкета која је обухватала велики број спортиста показала њихову велику приврженост исхрани без глутена - GFD (енг. gluten-free diet) због уверења да она смањује GI тегобе, побољшава телесну композицију и унапређује спортску способност.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Експериментална лонгитудинална клиничка студија у трајању од 3 месеца.

2.7.2. Популација која се истражује

Планирано истраживање би обухватило 30 професионалних спортиста (мушког и женског пола, старости 18-30 година, непушача, са >11 сати тренинга недељно (што се сматра тренингом високог интензитета).

На почетку студије ће спортисти водити дневник исхране и дневник физичке активности у трајању од 3 дана. Такође ће на почетку и на крају студије попуњавати специфичне упитнике: AQUA (енг. Allergy Questionnaire for Athletes) и GSRS (енг. Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Сваки спортиста ће морати да се придржава индивидуалне елиминационе дијете креиране на основу резултата специфичног IgG теста интолеранције на храну. Све процедуре, укључујући специфичан IgG тест интолеранције на храну из крви, основни спортско-медицински преглед и кардиопулмонални тест физичким оптерећењем, ће бити урађене на почетку студије и након тромесечне елиминационе дијете. Сви спортисти ће током студије имати уобичајени тренинг и режим такмичења. Једини изузетак од њихове дневне рутине ће бити нови начин исхране.

Експериментални протокол ће бити предат Етичком одбору Удружења за медицину спорта Србије (УМСС). Сви спортисти ће бити упознати са свим процедурама, бенефитима и ризицима истраживања и пре укључења у студију ће дати свој писмени пристанак.

2.7.3. Узорковање

Критеријуми укључења спортиста у студију ће бити: скор ≥ 5 на AQUA и скор ≥ 5 на GSRS, преосетљивост на бар једну од најчешће коришћених намирница (дефинисано као ниво IgG антитела за било коју намирницу $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$). Критеријуми искључења ће бити: дијагноза целијачне болести, исхрана без глутена (енг. gluten-free) или вегетаријанска исхрана, хроничне болести и скорије хируршке интервенције.

Тродневни дневник исхране и физичке активности који ће спортисти попуњавати на почетку студије ће дати увид истраживачима о дневном енергетском уносу и потрошњи спортиста. Процена енергетског уноса (ЕУ) и уноса макро- и микронутријената ће бити процењена помоћу оригиналног нутритивног софтвера УМСС-а (направљеног на основу EuroFIR базе хране за Србију). Енергетска потрошња (ЕП) за сваког спортисту ће бити израчуната према вредностима базалног метаболизма (добијеног преко Tanita® BC-418MA ваге) и коефицијентима приближне потрошње за различите активности (рачуна се као просечна вредност од 3 x 24 сата ЕП).

Елиминациона дијета ће бити направљена за сваког спортисту на основу резултата специфичног IgG теста интолеранције на храну из крви, специфичних енергетских захтева и нутритивних навика. Индивидуална дијета ће задовољити енергетски баланс (ЕУ=ЕП), унос угљених хидрата (55-60% од укупног ЕУ), масти (до 30% од укупног ЕУ) и протеина (15-20% од укупног ЕУ). Препоручени унос микронутријената ће бити према препорученом дневном уносу - РДА (енг. Recommended Dietary Allowances). Сваки спортиста ће морати да поштује прописану дијету која неће садржати намирнице на које је интолерантан у трајању од 3 месеца. Током тог периода присуство и интензитет ГИТ симптома ће бити проверавани 2 пута недељно (анкетно), а телесна тежина спортиста ће бити мерена два пута месечно (на 15 дана).

2.7.4. Варијабле

Гастроинтестиналне тегобе

GSRS (енг. Gastrointestinal Symptom Rating Scale) је упитник од 15 питања којим се мери интензитет гастроинтестиналних тегоба (21). Питања су подељена у пет група, а свака група карактерише један синдром: абдоминални бол, рефлукс, дијареја, ингестија и констипација. Спортисти ће нумерички оцењивати своје субјективне симптоме од 0 (нема симптома, или се симптом јавља врло ретко) до 3 (веома јак интензитет и фреквенција симптома). На основу њихових одговора ће се рачунати укупан GSRS скор, као и скор за сваки синдром од пет горе наведених. Овај упитник ће спортисти попуњавати два пута: на почетку и на крају студије.

Алергијске тегобе

AQUA (енг. Allergy Questionnaire for Athletes) је упитник специјално дизајниран за мерење алергијских симптома код спортиста. Састоји се од 25 питања која су степенована од 1 до 5, у зависности од позитивне предиктивне вредности. Укупни AQUA скор од ≥ 5 указује на позитивну предиктивну вредност за алергију. Спортисти ће попуњавати AQUA упитник на почетку студије и након тромесечне елиминационе дијете.

Специфичан IgG тест интолеранције на храну 22

Узорци крви за овај тест ће бити прикупљани из кубиталне вене спортиста пре кардиопулмоналног тестирања на почетку и на крају студије. Серум ће бити одвојен центрифугирањем 3500 x g, 10 минута. IgG тест интолеранције на храну (R-Biopharm AG®-Spec. IgG foodscreen Prescreen 1) је имуноензимски тест (ELISA) за квантитативно одређивање специфичних IgG антитела на алергене из хране у људском серуму. Овај тест ће се користити за откривање присуства интолеранције код спортиста за 22 најчешће коришћене намирнице у исхрани: пиринач, глутен, кравље млеко, овчије млеко/сир, козије млеко/сир, кокошија јаја, јастог, соја, грашак/боранија, шаргарепа, слатка паприка, парадајз, ананас, банана, поморанца, лешник, бадем, квасац, мед, бели лук, ванила и пилетина. Резултати теста су подељени у пет група према нивоу IgG антитела: нема осетљивости (0-7.5 $\mu\text{g/ml}$), ниска осетљивост (7.5-12.49 $\mu\text{g/ml}$), повишена осетљивост (12.5-19.99 $\mu\text{g/ml}$), висока осетљивост (20.0 - 49.99 $\mu\text{g/ml}$), веома висока осетљивост (≥ 50 $\mu\text{g/ml}$). Сви спортисти који буду имали ниво IgG антитела за било коју намирницу ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ће се сматрати интолерантним.

Основни спортско-медицински преглед

Овај преглед ће подразумевати антропometriју спортиста и одређивање телесне композиције, 12-канални електрокардиограм (ЕКГ) у миру, артеријски притисак у миру, динамометрију и тест флексибилности. Телесна композиција (телесна тежина, индекс телесне масе – BMI (енг. body mass index), проценат телесне масти (FAT%), као и безмасна телесна маса (FFM) ће бити мерени Tanita® BC-418MA вагом. Флексибилност задње ложе спортиста ће се одређивати помоћу "sit and reach" теста.

Кардиопулмонални тест физичким оптерећењем

Кардиопулмонални тест физичким оптерећењем – CPET (енг. Cardiopulmonary Exercise Testing) ће се изводити на покретној траци (H-P-COSMOS®). Пре сваког тестирања ће се вршити калибрација CPET система према тзв. STPD критеријумима (енгл.: ST–standard temperature/стандардна температура гаса: 0°; P–pressure/притисак: 760 mmHg; D–dry equivalent/суви ваздух) . Спортисти ће носити маску на лицу и мобилни ЕКГ уређај (Quarck® T 12x, Wireless 12-lead ECG) на леђима. Трчаће максимални прогресивни тест. Почетна брзина ће бити 4 km/h и елевација покретне траке од 3°. На сваких 30 секунди брзина ће се повећавати за 1 km/h, док ће елевација остати константна током трајања теста. Максимална потрошња кисеоника (VO₂max) ће се мерити директно сваки удах (енг. breath-by-breath) помоћу Quark CPET система (Cosmed®). Срчана фреквенција – HR (енг. heart rate) спортиста ће се пратити све време теста путем ЕКГ уређаја (COSMED® Wireless HR Monitor). Сви спортисти ће урадити максимални тест, што подразумева остварење следећих критеријума:

1. вредност достигнуте срчане фреквенције 90% или више од предвиђеног теоријског максимума (HR_{max}) за пол и узраст, који се израчунава 200-број година живота,
2. коефицијент респираторне размене гасова - RER (енг. respiratory exchange ratio) > 1.10,
3. плато у максималној потрошњи кисеоника (VO₂max) и поред повећања оптерећења (разлике у вредностима VO₂max мање од 150 мл/мин пред сам крај CPET),
4. субјективни осећај исцрпљености.

Кардиопулмонални тест физичким оптерећењем ће радити сви спортисти по два пута (на почетку и на крају студије).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Статистичком анализом а priori применом софтвера G-Power 3.1, израчунато је да је за смањење интензитета гастроинтестиналних симптома за 30%, уз претпоставку да је алфа грешка 0.05 и снага студије 0.8, потребно укључити 24 испитаника. У студију ће бити укључено 30 испитаника, ако се узме у обзир и број испитаника који ће одустати од учешћа.

2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка обрада података ће се вршити на следећи начин:

1. За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиће се: фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација, ранг и 95% интервали поверења.
2. За испитивање нормалности расподеле користиће се Shapiro-Wilk тест, и графици: хистограм и normal QQ plot.
3. За тестирање разлика између параметара, у зависности од њихове природе, користиће се упарени Студентов т-тест и Wilcoxon signed-rank тест.
4. За испитивање корелације између параметара ће се користити Spearman's или Pearson's коефицијент.
5. Статистичка обрада података ће се радити у статистичком пакету SPSS 20.0 for Windows.
6. Разлике ће бити сматране за значајне када p вредност буде била мања или једнака 0.05.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати ове студије ће омогућити процену значаја интолеранције на храну код професионалних спортиста и оправданост елиминационе дијете у рутинском нутритивном саветовању. Нарочито ће бити од помоћи диференцијално дијагностички код професионалних спортиста који имају изражене гастроинтестиналне тегобе, без јасне органске етиологије. Такође, студија ће показати да ли су 3 месеца елиминационе дијете довољан период за промену нивоа IgG антитела у серуму спортиста.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Најинтензивније промене су очекиване у интензитету гастроинтестиналних симптома, телесној композицији спортиста и нивоу специфичних IgG антитела у серуму. Са обзиром да је адекватна исхрана један од круцијалних фактора за успех спортиста на такмичењима,

очекујемо и значајане промене у смислу аеробне способности након тромесечне елиминационе дијете. Због свега наведеног, сматрамо да је ова тема вредна истраживања.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се проф. др Ненад Дикић, ванредни професор Факултета за физичку културу и менаџмент у спорту Универзитета „Сингидунум“ у Београду.

Проф. др Ненад Дикић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају 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 проф. др Ненада Дикића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Nedeljkovic I, Banovic M, Stepanovic J, Giga V, Djordjevic-Dikic A, Trifunovic D, Nedeljkovic M, Petrovic M, Dobric M, **Dikic N**, Zlatar M, Beleslin B. The combined exercise stress echocardiography and cardiopulmonary exercise test for identification of masked heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(1):71-7.
2. Michalickova DM, Kostic-Vucicevic MM, Vukasinovic-Vesic MD, Stojmenovic TB, **Dikic NV**, Andjelkovic MS, Djordjevic BI, Tanaskovic BP, Minic RD. Lactobacillus helveticus Lafti L10 Supplementation Modulates Mucosal and Humoral Immunity in Elite Athletes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Strength Cond Res.* 2017;31(1):62-70.
3. Andelković M, Baralić I, Đorđević B, Stevuljević JK, Radivojević N, **Dikić N**, Škodrić SR, Stojković M. Hematological and Biochemical Parameters in Elite Soccer Players During A Competitive Half Season. *J Med Biochem.* 2015;34(4):460-466.

4. Vukasinović-Vesić M, Andjelković M, Stojmenović T, **Dikić N**, Kostić M, Curčić D. Sweat rate and fluid intake in young elite basketball players on the FIBA Europe U20 Championship. *Vojnosanit Pregl.* 2015;72(12):1063-8.
5. Baralic I, Andjelkovic M, Djordjevic B, **Dikic N**, Radivojevic N, Suzin-Zivkovic V, Radojevic-Skodric S, Pejic S. Effect of Astaxanthin Supplementation on Salivary IgA, Oxidative Stress, and Inflammation in Young Soccer Players. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:783761.
6. **Dikic N**, McNamee M, Günter H, Markovic SS, Vajgic B. Sports physicians, ethics and antidoping governance: between assistance and negligence. *Br J Sports Med.* 2013;47(11):701-4.
7. Djordjevic B, Baralic I, Kotur-Stevuljevic J, Stefanovic A, Ivanisevic J, Radivojevic N, Andjelkovic M, **Dikic N**. Effect of astaxanthin supplementation on muscle damage and oxidative stress markers in elite young soccer players. *J Sports Med Phys Fitness.* 2012;52(4):382-92.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином

5. Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Проф. др Анђелка Стојковић Анђелковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Педијатрија*, члан;
3. **Проф. др Брижита Ђорђевић**, редовни професор Института за броматологију Фармацеутски факултет Универзитета у Београду за ужу научну област *Броматологија*, члан.

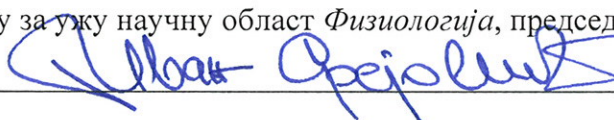
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, **Марија Костић**, 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.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата **Марије Костић**, под називом „Утицај елиминационе дијете код интолеранције на храну на здравствено стање и спортску способност професионалних спортиста“ и одобри њену израду.

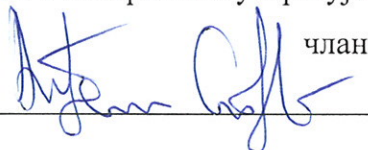
ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



Проф. др Анђелка Стојковић Анђелковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Педијатрија*,

члан



Проф. др Брижита Ђорђевић, редовни професор Института за броматологију Фармацеутски факултет Универзитета у Београду за ужу научну област

Броматологија, члан



У Крагујевцу, 17.01.2020. године