

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
ИЗБОРНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У
КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу, одржаној 07.10. 2009. године, формирана је Комисија (одлука бр. 01- 6024/3-2) за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под називом „**Карактеристике метаболичког синдрома X у болесника са субклиничком хипотиреозом**“ кандидата Мерсудина Мулића, магистра медицинских наука из области ендокринологије из Новог Пазара, у саставу:

- 1. Проф.др Александар Ђукић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
- 2. Проф.др Снежана Живанчевић-Симоновић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан
- 3. Проф.др Мирослава Замлакар**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

На основу увида у приложену документацију Комисија подноси Изборном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

А. Биографија кандидата

Др Мерсудин Мулић, студент докторских студија Медицинског факултета у Крагујевцу, рођен је 31.07.1962.год. у Рожајама, где је завршио Основну школу и Гимназију. Студије медицине на Медицинском факултету Универзитета у Београду започео је школске 1982/83. године. Дипломирао је 29.04.1988. године са просечном оценом студија 9,14. По обављању обавезног лекарског стажа у ЗЦ Нови Пазар и положеном државном испиту, од 28.06.1990. године, ради у ЗЦ Нови Пазар. Школске 1991/92. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду уписује специјалистичке студије из Интерне медицине. 21.04.1995.године, на Медицинском факултетету Универзитета у Београду, положио је специјалистички испит из Интерне медицине са одличном оценом. Од 1995.године ради на интерном одељењу ЗЦ Нови Пазар. Школске 2000/2001. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду уписује специјалистичке студије уже специјализације из Ендокринологије. 17.12.2002.године, на Медицинском факултетету Универзитета у Београду, одбранио је рад уже специјализације из Ендокринологије под називом: “Евалуација нодозних струма на територији Здравственог центра Нови

Пазар:клиничке,лабораториске и психолошке карактеристике”. Ментор рада је био Професор др Драган Мицић,редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина. Школске 1988/89. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду уписује магистарске студије. 26.06.2008. године, на Медицинском факултетету Универзитета у Београду, одбранио је магистарску тезу под називом: “Учесталост субклиничке хипотиреозе код старијих болесника са хиперлипидемијом“. Ментор рада је био Проф.др Драган Мицић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина. Докторант др Мерсудин Мулић је био учеснк бројних семинара,симпозијума и конгреса (Национална школа континуиране медицинске едукације о дијабетесу, Терапија дијабетеса:дилеме имогући одговори,Други Македонски конгрес Ендокринолога са међународним учешћем, European Thyroid Association:Postgraduate training course, Дијагноза и терапија компликација diabetes mellitusa, Први конгрес Ендокринолога Србије са међународним учешћем, V congress of internal medicine for the south-eastern Europe, The first Serbian-dutch Endocrine society meeting). Од 01.09.2008. године ради на Државном Универзитету у Новом Пазару као сарадник у настави на департману биохемијске и медицинске науке, студијски програм спорт и рехабилитација. 22.10. 2008. године је уписао трећу годину докторских академских студија на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, студијски програм Клиничка и експериментална Интерна медицина. Кандидат одлично говори и пише Руски, а пасивно се служи Енглеским језиком

Б. Публиковани радови

1. Радови објављени у часописима националног значаја (М 50)

1. **Mulić M., Tomić-NaglićD., Benc D.** Promene lipidskih i lipoproteinskih komponenti tokom substitucione terapije subkliničke hipotireoze. *Medicina danas* 2009;8(1-3):7-14. (M53=1.0 бод)

2. Саопштења са међународног скупа, штампано у изводу (М 30)

1. **Mersudin Mulić:** The frequency of hipothyroidism in older patients with hyperlipidemia. *Book of abstracts, Prvi kongres Endokrinologa Srbije*,5-7.decembra 2008.Beograd. (M34=0.5 бодова)

3. Магистарске и докторске тезе (М 70)

1. **Mersudin Mulić:** „Учесталост субклиничке хипотиреозе код старијих болесника са хиперлипидемијом “. Магистарски рад, Београд 2008. (M72=3.0)

Укупно= 4.5 бодова

2. ПОДАЦИ О ПРЕДЛОЖЕНОЈ ТЕМИ

Субклинички хипотиреоидизам (СХ), карактерише се супранормалним нивом ТСХ уз нормалне вредности тиреоидних хормона. Удрженост субклиничког хипотиреоидизма са повећаним кардиоваскуларним ризиком још увек није у потпуности разјашњен.Планираним истраживањима у оквиру предложене теме докторске дисертације кандидат Мр сци. др Мерсудин Мулић идентификовао би

параметре код болесника са СХ који могу указати на повећан кардиометаболички ризик, као и процену значаја величине и дистрибуције масне масе, нивоа лептина и степена инсулинске резистенције у идентификацији Метаболичког синдрома Х. Дијагнозу Метаболичког синдрома Х, дефинисаће према препорукама од стране International Diabetes Federation (IDF) из априла 2005.године.

А. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Основни циљ испитивања је одређивање учесталости Метаболичког синдрома Х и кардиоваскуларних фактора ризика које он са собом носи у популацији болесника са субклиничком хипотиреозом. У складу са основним циљем дефинисани су конкретни задаци:

1. Учесталост Метаболичког синдрома Х (у складу са дефиницијом IDF из 2005. године) у популацији болесника са субклиничком хипотиреозом.
2. Учесталост појединих клиничких и лабораториских маркера Метаболичког синдрома Х који имају проатерогени потенцијал у болесника са субклиничком хипотиреозом: ВМІ, процентуални удео масне масе тела, дистрибуција масне масе тела (обим струка, однос обима струк/кук), артериска тензија, липидни профил, ниво ацидум урикум, серумски ниво лептина и степен резистенције на инсулин.
3. Идентификација параметара који могу указати на повећан кардиометаболички ризик код болесника са субклиничким хипотиреоидизмом.

Б. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У истраживање ће бити укључено 105 болесника узраста 18-65 година и то 70 болесника са субклиничким хипотиреоидизмом и контрола група од 35 здрава, нормално ухрањена испитаника без субклиничког хипотиреоидизма. Број болесника са субклиничким хипотиреоидизмом одређен је „снагом” студије. На основу снаге студије од 80%, вероватноће статистичке грешке првог типа од 0,05 и предпостављене разлике од око 20%, потребно је 64 испитаника. Истраживање ће се реализовати проспективно у току 2009-2010 године.

Код свих испитаника биће спроведен програм истраживања који укључује:

1. Детаљну анамнезу,
2. Физикални преглед,
3. Антропометријска мерења,
4. Лабораториске тестове.

Програм истраживања укључује:

1. Детаљну анамнезу и физикални преглед.

Анамнеза садржи: административне податке испитаика (име и презиме, ЈМБГ, пол, место рођења, место становања, професија), анамнезу по системима, личну, породичну и социјално-епидемиолошку. Физикални преглед обухвата: општу инспекцију и систематски преглед: главе и врата, грудног коша и плућа, срца и крвних судова (мерење артериског крвног притиска индиректном методом над *a.brachialis* помоћу живиног манометра у mmHg), трбуха и трбушних органа, уrogenиталног система, коштаног-зглобног и мишићног система, нервног и ендокриног система.

2. Антропометријска мерења:

- 2.1. Мерење телесне масе вршиће се медицинском децималном вагом, са покретним тековима, прецизношћу од 0,1 кг.
- 2.2. Телесна висина ће се мерити антропометром по Мартину са прецизношћу од 0,1 цм.
- 2.3. Мерење обима струка вршиће се у стојећем ставу у нивоу средине растојања између ребарног лука и спине илијаке антериор супериор.
- 2.4. BMI – Body Mass Index ће се рачунати као количник телесне масе (кг) и телесне висине (m^2),
- 2.5. Мерење величине масне масе тела применом поступка биоелектричне импедансне анализе. С обзиром на то да се поменута метода заснива на индиректној процени телесне композиције мерењем укупног отпора и отпора појединих делова тела протоку слабе струје, а зависи од степена хидрираности, испитаницама ће бити препоручено да ништа не једу, нити пију, најмање четири часа пре мерења, да физичку активност избегавају 12 сати пре мерења, да не уносе алкохол 48 сати пре мерења, да не узимају диуретике седам дана пре мерења, као и да 30 минута пре мерења испразне мокраћну бешику. Мерење количине масне масе у телу ће бити вршено Tanita Body Composition Analyzer BC-418 MA III, (Tanita Corporation, MADE IN P.R.C.2004.) који омогућује сегментну анализу телесног састава, те ће бити добијени следећи параметри: укупна телесна маса (ТМ), укупна масна маса у процентима и килограмима (BF%, BF kg). Техничке карактеристике апарата: Max 136 kg, $\Delta = 0.1\text{kg}$, %Body fat increments: 0.5%.

3. Лабораторијска испитивања

- 3.1. Комплетна крвна слика (KKS) подразумева одређивање осам параметара и то WBC (леукоцити), RBC (eritrociti), HGB (хемоглобин), HCT (хематокрит), MCV (средња запремина еритроцита), MCH (средњи садржај хемоглобина), MCHC (средња концентрација хемоглобина у еритроцитима) и PLT (тромбоцити). Референтне вредности су: WBC: мушкарци и жене, одрасли $3.50-10.00 \times 10^6/L$; RBC мушкарци, одрасли $3.50-6.20 \times 10^{12}/L$; жене $3.00-5.80 \times 10^{12}/L$. HGB одрасли, мушкарци 120-165g/L; жене 110-155g/L. MCV 80-103 fL; MCH 26.50-33.50pg; MCHC 315.00-360.00g/L; PLT $150-390 \times 10^9/L$.

Метода одређивања: проточна цитометрија

Апарат: ABX, Roche, аутоматизован хематолошки бројач

Коефицијент варијације: мање од 5%

- 3.2. Фибриноген, метода: имунопреципитација у течној фази са нефелометријском детекцијом на апарату CIATRON каогулометар, Turboх фибриноген тест, ORION diagnostic; референтне вредности 2.00-4.50 g/L
Коефицијент варијације: 3.40%
- 3.3. CRP метода одређивања: имунохемијски поступак на принципу **суве хемије**.
Апарат: Vitros 250 аутоматски биохемијски аналајзер
Референтне вредности: 0.00-10.00 mg/L
Коефицијент варијације: 4.60%
- 3.4. Мокраћна киселина, (acidum uricum) метода одређивања је колориметријско одређивање где је интезитет боје добијеног хромогена пропорционалан концентрацији мокраћне киселине у узорку. Потрбно је присуство ензима уриказе који разлаже мокраћну киселину на алантоин и водоник-пероксид који уз присуство пероксидазе и одговарајућег хромогена даје обојени оксидациони спој и воду.
Апарат: Vitros 250, аутоматизован биохемијски аналајзер
Референтне вредности: мушкарци 210-430 μ mol/L; жене, 160-360 μ mol/L
Коефицијент варијације: 1.60%
- 3.5. Гликемија наше, метод одређивања је референтна метода прилагођења принципима **суве хемије** која подразумева присуство хексокиназе, превођења глукозе до глукозе-6-фосфата а затим до 6-фосфоглуконата и NADPH. Апсорбанција овог последњег анализита је пропорционална концентрацији глукозе у испитиваном узорку – спектрофотометријска метода мерења апсорбанције редукованог коензима NADPH.
Апарат: Vitros 250 аутоматски биохемијски аналајзер
Референтне вредности: 3.60-6.10 mmol/L
Коефицијент варијације: 2.00%
- 3.6. Инсулин одређује се хемилуминисцентним имунохемијским поступком
Апарат: IMMULITE® DPC
Референтне вредности: 6-27 μ IU/ml
Коефицијент варијације: 4.30%
- 3.7. Липидни статус холестерол, триглицериди, LDL, , dHDL метода одређивања свих параметара је колориметријски поступак заснован на принципу **крајње тачке**. Метода је прилагођена принципима **суве хемије**.
Апарат: Vitros 250, аутоматизовани биохемијски аналајзер
Референтне вредности: Холестерол: 0.00-5.20mmol/L; Триглицериди: 0.40-1.62mmol/L; dHDL: 1.00-2.80mmol/L ;LDL 2.80-4.10mmol/L;
Коефицијент варијације: dHDL 3.50% , Hol 2.50% , Trig 1.30%
Индекс атеросклерозе (ASI) одређен је односом: LDL/HDL-h. Референтне вредности: 1.61-3.11
- 3.8. Лептин се одређује поступком Лептин E077 који је изузетно осетљив, специфичан и поуздан. Заснива се на **sandwich assay** методи у којој се користе два специфична Ат високог афинитета везивања. Лептин из испитиваног узорка се веже за прво антитело везано за чврсту подлогу, на микротитарској плочи. Затим, се у испитивану смешу додаје секундарно специфично антитело, обележено ензимом *пероксидазом*, које одваја

- првобитно везан лептин при чему настаје комплекс лептин-At1-At2-обележено ензимом који сада разара специфичан супстрат додат у реакциону смешу. Као производ реакције добија се обојено једињење чији интезитет боје одговара концентрацији лептина у узорку. За овај поступак се користе одговарајући реагенси, калибратори и контролни серуми. Реагенси: DRG International, Inc. USA. Концентрација лептина биће одређивана у плазми пацијената, а количина узорка је 15 µL. Вредности концентрације лептина у серуму углавном зависе од садржаја масти у организму и код гојазних особа су оне више а код потхрањених (мршавих) су ниже. Апарат: DRG® (EIA-2395, verzija 7.0).
Референтне вредности: мушкарци : од 2.00-5.60 ng/ml, жене: од 3.70 -11.10 ng/ml.
Коефицијент варијације: 5.95%
- 3.9. Хормони тиреоидне осовине: ТСХ, Т3, ФТ3, Т4 и ФТ4.
ТСХ, Т3, Т4 и ФТ4 се одређују имунохемијском методом и то хемилуминисцентним поступком уз присуство хемилуминисцентног супстрата. Метода је аутоматизована.
Апарат: IMMULITE® DPC
Референтне вредности: ТСХ: 0.27-4.20 mIU/ml Т3: 1.10-3.10 nmol/L Т4: 58-161 pmol/L ФТ4: 10-22 pmol/L
Коефицијент варијације: Т3: 9.70% , ФТ4: 6.20%, ТСХ: 5.50%
Хормон ФТ3 се одређује ензимским флуориметријским поступком ELFA на мини VIDAS имунохемијском аналјзеру . Референтне вредности су 4.00-8.30 pmol/L.
Коефицијент варијације: 5.30 %
- 3.10. Процену степена инсулинске резистенције (Homeostasis assessment model, НОМА – IR index, НОМА – IR = гликемија наште (mmol/l) x инсулинемија наште µU/ml/22.5 (Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28: 412-419, 1985). Референтне вредности: 0-4.65

Ц. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ И ЗНАЧАЈ СТУДИЈЕ

Код болесника са СХ очекујемо, у односу на контролну групу нормално ухрањених особа без поремећаја функције штитасте жлезде измене у антропометриским параметрима, посебно у степену ухрањености, као и увећање масне масе тела применом поступка биоелектричне импедансне анализе. Истовремено, код испитиване групе очекујемо постојање повећаног кардиометаболичког ризика и повишене вредности нивоа лептина. Даљом обрадом добијених резултата утврдићемо повезаност нивоа лептина, степена инсулинске резистенције са степеном дисфункције штитасте жлезде. Наши резултати требало би да укажу да се већ у субклиничкој форми хипотиреоидизма могу евидентирати промене у величини масне масе тела, делом одговорне и за промене у нивоу лептина и развоју инсулинске резистенције, који између осталог, доприносе

настанку повећаног кардиометаболичког ризика. Код болесника са смањеном функцијом штитасте жлезде верификован је повишен ниво лептина у односу на здраве особе са идентичним степеном ухрањености, док друге студије овај резултат нису потврдиле.

Значај студије огледа се у утврђивању кардиометаболичког ризика код ових особа и значају масне масе, нивоа лептина и инсулинске резистенције у идентификацији Метаболичког синдрома X, посебноу нашој популацији. Утврђивање ових повезаности омогућиће, прецизну идентификацију кардиометаболичког ризика код болесника са CX, а у циљу спровођења мера превенције или што ранијег започињања лечења појединих фактора ризика како би се превенирао развој атеросклерозе.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу претходно презентованих података кандидат Мр сци. др Мерсудин Мулић испуњава све услове прописане Статутом Медицинског факултета и Закона о Универзитету за израду докторске дисертације. Предложена тема је оригинална и научно оправдана и представља значајан допринос развоју Ендокринологије. Због свега напред наведеног, чланови Комисије сматрају да је тема ове докторске дисертације научно заснована и са задовољством предлажу Изборном већу Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, да Мр сци. др Мерсудину Мулићу одобри израду докторске дисертације под називом: „**Карактеристике метаболичког синдрома X у болесника са субклиничком хипотиреозом**“.

Предлог ментора:

За ментора рада Комисија предлаже **Проф.др Александра Ђукића**, ванредног професора Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија.

КОМИСИЈА

1. Проф.др Александар Ђукић-председник, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија

2. Проф.др Снежана Живанчевић-Симоновић-члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија

3. Проф.др Мирослава Замлакар-члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина

У Крагујевцу _____

