

ПРИМЉЕНО:		12. 06. 2023	
Орг. јед.	Број	П. јед.	Вредност
01	3466		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-14/22 од 21.03.2023. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Милоша Маринковића под називом: „**Карактеристике тромбоцитних индекса код особа са метаболичким синдромом**“.

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

1. **Академик др Небојша Лалић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник
1. **Проф. др Небојша Анђелковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
2. **Проф. др Олгица Михаљевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка 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

Кандидат др Милош Маринковић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Под појмом метаболички синдром (МС) дефинише се скуп клиничких поремећаја који носе значајан ризик за настанак типа 2 шећерне болести и различитих болести кардиоваскуларног система. Главни клинички поремећаји обухваћени овим појмом су централна гојазност, развој инсулинске резистенције, поремећај гликорегулације, пораст артеријског крвног притиска као и развој атерогене дислипидемије. Метаболички синдром препознат је као проинфламаторно и протромботичко стање, у чијој патогенези значајно место заузима увећање масног ткива и развој хроничне инфламације ниског степена. Поред улоге у складиштењу енергије, масно ткиво има значајну ендокрину функцију. Стање хроничне инфламације ниског степена представља једну од најважнијих компоненти у настанку инсулинске резистенције. Са друге стране, савремена истраживања показују да тромбоцити, као нове имунолошке и инфламаторне ћелије, модулирају инфламаторни одговор суседних ћелија, али и да истовремено примају инфламаторне сигнале од суседних ћелија. Овај двоструки ефекат заузима значајну улогу у њиховој активности. Број тромбоцита и

тромбоцитни индекси представљају главне лабораторијске показатеље својстава тромбоцита. У рутинској клиничкој пракси, поред броја тромбоцита најчешће се одређују и тромбокрит (Pct), просечни волумен тромбоцита (engl. mean platelet volume-MPV) и расподела тромбоцита према волумену (engl. platelet distribution width-PDW). Код пацијената са метаболичким синдромом, већи број тромбоцита прати и већи Pct. Ова студија би могла да допринесе и бољем препознавању пацијената са МС и хроничном инфламацијом ниског степена који су под већим ризиком за настанак тромбозе.

2.2. Процена научног доприноса и крајњег исхода

Код особа са МС утврђена је повезаност метаболичких поремећаја и појачаног тромбоцитног одговора, хиперкоагуабилног стања и смањене фибринолизе услед присутва хроничне инфламације ниског степена. Ова студија би могла да да детаљан осврт на утицај хроничне инфламације и других патофизиолошких поремећаја у оквиру МС на активност и број тромбоцита пацијената са МС као и смернице за прецизније препознавање пацијената са МС и присутном хроничном инфламацијом ниског степена. Укупно гледајући, могла би да да нове, значајне информације које би се практично могле користити ради смањења инциденце тромбозе код пацијената са МС током њихове транзиције у тип 2 шећерне болести.

2.3. Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације

Наслов: „Карактеристике тромбоцитних индекса код особа са метаболичким синдромом”

Циљеви: Општи циљ истраживања био би испитивање карактеристика тромбоцитних индекса код пацијената са метаболичким синдромом, те њихова анализа у зависности од различитих клиничких и биохемијских повезаних поремећаја.

У складу са основним циљем, постављени су следећи конкретни задаци:

1. Испитати да ли старост (прецењена на онову година живота) утиче на промене броја тромбоцита и тромбоцитне индексе.
2. Испитати да ли степен гојазности (процењен на основу BMI) утиче на промене броја тромбоцита и тромбоцитне индексе.
3. Испитати да ли карактеристике антропометријских параметара и виталних знакова (прецењених на основу ОС, ОК, односа ОС/ОК, андроидне расподеле масног ткива и хипертензије) утичу на промене броја тромбоцита и тромбоцитне индекса.
4. Испитати да ли карактеристике гликорегулацији (процењене на основу гликемије и инсулинемије током ОГТТ-а, изведених параметара резистенције на инсулин и функције β ћелије) утичу на промене броја тромбоцита и тромбоцитне индекса.
5. Испитати да ли карактеристике липорегулације (процењене на основу концентрације липида и присуства атерогене дислипидемије) утичу на промене броја тромбоцита и тромбоцитне индекса.
6. Испитати да ли карактеристике инфламаторних параметара и поређење у зависности од постојања инфламације ниског степена утиче на промене броја тромбоцита и тромбоцитне индексе.

Хипотезе:

1. Пацијенти са МС имају више вредности тромбоцитних индекса који говоре о већој активности тромбоцита.
2. Присуство атерогене дислипидемије и других поремећаја липорегулације код пацијената са МС директно појачава активност тромбоцита без пратећих промена у њиховом броју.
3. Поремећај гликорегулације код пацијената са МС повећава активност тромбоцита.
4. Инфламација ниског степена код пацијената са МС поред повећања активности тромбоцита значајно повећава и њихов број што у значајној мери може потенцирати њихов протромбогени ефекат.

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

У питању је клиничка, неинтервентна, опсервациона, ретроспективна студија пресека.

2.4.2. Популација која се истражује

У истраживање ће бити укључени испитаници који су регрутовани у периоду од 2017. до 2018. године у Ендокринолошкој амбуланти Центра за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, интерне Клинике УКЦ Крагујевац и упућени у Дневну болницу Клинике за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма ради иницијалног прегледа (испитивања параметара липо, гликорегулације и скрининга популације).

Сви испитаници подељени су у две групе:

1. Група са метаболичким синдромом
2. Група без метаболичког синдрома (контролна) група.

За постављање дијагнозе метаболичког синдрома биће коришћени усаглашени критеријуми из 2009. године у којима је за постављање дијагнозе метаболичког синдрома потребно истовремено присуство три од пет наведених критеријума:

- повишен обим струка (разликује се између популација. За Европско становништво код жена износи ≥ 80 cm, а код мушкараца ≥ 94 cm),
- гликемија ناشте $\geq 5,6$ mmol/l (или претходно дијагностикован и лечен дијабетес тип 2),
- триглицериди $\geq 1,7$ mmol/l,
- HDL $< 1,0$ mmol/l код мушкараца, а код жена $< 1,30$ mmol/l,
- систолни крвни притисак ≥ 130 mmHg или дијастолни ≥ 85 mmHg или претходно дијагностикована хипертензија.

Након формирања група и испитивања демографских, антропометријских, параметара глико и липо регулације, параметара инфламације између испитаника са метаболичким синдромом и контролне групе испитаника, група испитаника са метаболичким синдромом ће бити подељена према различитим метаболичким поремећајима на подгрупе. У новедефинисаним подгрупама ће бити испитана повезаност различитих патофизиолошких поремећаја значајних у патогенези МС са тромбоцитним индексима. Након мерења висине, телесне масе и одређивања индекса

телесне масе испитаници ће бити подељени на погруппу испитаника са индексом телесне масе преко и испод 30. Након одеђивања вредности липидног профила, испитаници ће бити подељени на подгруппу испитаника са атерогеном дислипидемијом (са вредностима добијених параметара: триглицериди изнад 1.7 mmol/l, липопротеини високе густине испод 1.0/1.3 mmol/l) и без атерогене дислипидемије. Након одеђивања вредности гликемија током ОГТТ-а, испитаници ће бити подељени на подгруппу испитаника са повишеном гликемијом наште (са вредностима гликемије изнад 5.6 mmol/l) и нормалном толеранцијом глукозе. Након одређивања вредности CRP-а, фибриногена и броја леукоцита, испитаници ће бити подељени на подгруппу испитаника са присутном инфламацијом ниског степена (са вредностима добијених параметара: CRP изнад 2.7, фибриногена изнад 3.0, броја леукоцита изнад 7.0) и без инфламације ниског степена.

2.4.3. Узорковање

У студији ће бити коришћен узорак испитаника који задовољава критеријуме за укључивање:

Критеријуми за укључивање у експерименталну групу:

1. старији од 18 година,
2. потписан формулар информисаног пристанка,
3. сви испитаници који су испуњавали критеријуме за дијагнозу метаболичког синдрома.

Критеријуми за искључивање из експерименталне групе:

1. од раније познат дијабетес мелитус,
2. испитаници који у терапији имају оралне антидијабетике, лекове за гојазност, кортикостероиде, антипсихотике и антидепресиве,
3. испитаници који су имали акутну инфекцију у последње 2 недеље,
4. испитаници који су имали малигне болести унутар протеклих 5 година осим базоцелуларног карцинома,
5. инсуфицијенција јетре и бубрега.

Критеријуми за укључивање у контролну групу:

1. старији од 18 година,
2. потписан формулар информисаног пристанка.

Критеријуми за искључивање из контролне групе:

1. испитаници код којих је дијагностиковано присуство бар једне од компоненти метаболичког синдрома: хипертензија, гојазност, поремећаји липо и гликорегулације,
2. испитаници који у терапији имају кортикостероиде, антипсихотике и антидепресиве,
3. испитаници који су имали акутну инфекцију у последње 2 недеље,
4. испитаници који су имали малигне болести унутар протеклих 5 година осим базоцелуларног карцинома,
5. инсуфицијенција јетре и бубрега.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

Одмах по регрутовању испитаника вршиће се испитивање по следећем реду:

1. основне карактеристике пацијената и клинички параметри/знаци на пријему: животна доб, пол, придружене болести, артеријски крвни притисак,

2. антропометријске мере: мерење обима струка (ОС); обима кука (ОК); однос обим струка/обим кука (ОС/ОК), телесне висине (m) и одређивање индекса телесне масе по следећој формули телесна маса (kg)/ телесна висина² (m),

3. клинички биохемијски параметри: комплетна крвна слика (са тромбоцитним индексима), уреа, креатинин, мокраћна киселина, укупни холестерол (tHOL), LDL-холестерол (LDL), HDL-холестерол (HDL), триглицериди (TAG), гликозирани хемоглобин (HbA1C), AST, ALT, директни и индиректни билирубин, фибриноген, CRP у Централној лабораторији УКЦ Крагујевац,

4. одређивање OGTT са 75 g глукозе: мерење гликемије и инсулинемије у 0, 30, 60 и 120 минути. Инсулинемија у истим терминима OGTT-а биће одређивана методом радиоимуноесеја,

5. хомеостатски индекси инсулинске сензитивности: НОМА и QUICKI биће одређивани сваком испитанику. НОМА-IR се израчунава на основу базалних вредности гликемије и инсулинемије коришћењем следеће формуле: $НОМА-IR = \text{инсулинемија}(mU/l) \times \text{гликемија}(mmol/l) / 22.5$. QUICKI индекс ће бити израчунат по следећој формули: $1/\log(\text{инсулинемија наште}) + \log(\text{гликемија наште})$,

6. остеодензитометрија (DXA-Whole body) биће урађена у Кабинету за Реуматологију УКЦ Крагујевац, где ће бити мерена укупна количина масног ткива и телесни састав.

2.4.5. Снага студије и величина уорка

Величину група одређујемо на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 95%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 и величине ефекта од 0,68. Коришћењем одговарајућег рачунарског програма (G Power software 3.2.7) и једносмерног Т-теста за независне узорке уз расподелу испитаника по групама у односу 1:1, израчуната је укупна величина узорка од 94 испитаника, подједнаког броја по групама, најмање по 47 испитаника у свакој групи. Величина ефекта је преузета из студије Ghaffari и сарадника из 2021. године, у којој је испитивана повезаност MPV-а и тромбоцита код пацијената са кардиометаболичким синдромом (прекопирати референцу са пубмеда). Вредност MPV-а је била знатно виша код пацијената са кардиометаболичким синдромом ($9,90 \pm 0,80$) у односу на групу здравих испитаника ($9,20 \pm 1,20$).

2.4.6. Статистичка анализа

Сва израчунавања ће бити урађена уз помоћ комерцијалног, стандардног програмског пакета СПСС 22.0 на персоналном рачунару. Континуалне варијабле ће бити презентоване као средња вредност \pm стандардна девијација (SD) у тексту и табелама, а категоријске као пропорција испитаника са одређеним исходом. У статистичкој обради резултата истраживања у поређењу две група испитаника, користиће се t-тест независних узорка односно непараметријски Мен Витнијев тест (Mann-Whitney test). ANOVA (једносмерна анализа варијанске) ће биће коришћена за поређење средњих вредности континуалних варијабли више група код нормалне расподеле, Краскал Волис-ов тест (Kruskal-Walis) биће коришћен у ситуацијама када се буде поредило више погрупа истовремено са неправилним расподелом, док ће се χ^2 тест користити за упоређивање фреквенција категоријских (дихотомних) варијабли. У утврђивању повезаности независних варијабли и праћених исхода истраживања користиће се регресионе анализе. Резултати ће се сматрати значајним ако је $p < 0,05$ %. Добијени резултати истраживања биће приказани табеларно и графички.

2.5. Значај истраживања за развој науке

У доступној литератури не постоји студија пресека која је истовремено испитивала повезаност тромбоцитних индекса са различитим патофизиолошким поремећајима у склопу патогенезе МС. Очекује се да ће добијени резултати у овом истраживању потврдити хипотезе и то следеће: да пацијенти са МС имају више вредности тромбоцитних индекса који говоре о већој активности тромбоцита, да присуство атерогене дислипидемије и других поремећаја липорегулације директно појачава активност тромбоцита без пратећих промена у њиховом броју, да поремећај гликорегулације повећава активност тромбоцита и да инфламација ниског степена поред повећања активности тромбоцита значајно повећава и њихов број што у значајној мери може потенцирати њихов протромбогени ефекат. Такође предложено лабораторијско прецизније дефинисање пацијена са МС и хроничном инфламацијом ниског степена може бити коришћено за наредна истраживања нових терапијских модалитета са циљем смањења учесталости тромбозе код ових пацијената.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Предложена студија је оригинална и може дати значајне информације који могу бити практично свакодневно применљиве. Поред утврђивања ефекта различитих патофизиолошких поремећаја који су део МС на промене броја тромбоцита и тромбоцитних индекса (до сада нема података у литератури), идеја комбиновања лабораторијских параметара од интереса (још док су у границама референтних опсега) даје већу сензитивност у процени и додатну значаност истраживању.

2.7. Кратка биографија и научно истраживачки рад кандидата

Милош Маринковић

Рођен 22.04.1993. године у Краљеву. Завршио средњу Медицинску школу у Краљеву са одличним успехом. Школске 2013/2014. године уписао Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу као редован, буџетски студент. Дипломирао школске 2018/2019. године на Интегрисаним академским студијама медицине, доктор медицине са просечном оценом 9,60 (девет и 60/100). Од школске 2014. до 2018. био стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије за студенте основних студија, а школске 2018/2019. године стипендиста Фонда за младе таленте-Доситеја. Школске 2019/2020. године уписао прву годину Докторских академских студија, докторска школа, медицинске науке на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, тренутно је студент треће године Докторских студија. Од школске 2019/2020 ангажован као фацитатор на предмету Патолошка физиологија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Од јула 2021. године запослен као лекар на Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу, а од јуна 2022. године уписан на специјалистичке студије из Интерне медицине на истом факултету. У јуну 2022. године положио усмени докторски испит на Докторским академским студијама Факултета медицинских наука. Милош Маринковић је као први аутор објавио један рад категорије М51, и то:

1. **Marinkovic M, Petrovic I.** The role of galectin 3 in the pathogenesis of diabetes mellitus: focus on β -cell function and survival. Ser J Exp Clin Res. 2022. doi: 10.2478/sjecr-2022-0008 **M51**

3. Предлог ментора/коментора

За коментора ове докторске дисертације се предлажу **проф. др Светлана Ђукић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина и **доц. др Ивица Петровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија. Наведени коментори поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истаживања и испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

Компетентност коментора

Радови у вези са темом докторске дисертације:

Коментор 1: Проф др Светлана Ђукић

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;12(1):132.
2. Kovacevic Z, Lazarevic T, Maksimovic N, Grk M, Volarevic V, Gazdic Jankovic M, Djukic S, Janicijevic K, Miletic Kovacevic M, Ljubic B. Galectin 3 (LGALS3) Gene Polymorphisms Are Associated with Biochemical Parameters and Primary Disease in Patients with End-Stage Renal Disease in Serbian Population. *J Clin Med.* 2022;11(13):3874.
3. Subotic S, Vukomanovic V, Djukic S, Radevic S, Radovanovic S, Radulovic D, Boricic K, Andjelkovic J, Tosic Pajic J, Simic Vukomanovic I. Differences Regarding Knowledge of Sexually Transmitted Infections, Sexual Habits, and Behavior Between University Students of Medical and Nonmedical Professions in Serbia. *Front Public Health.* 2022;9:692461.
4. Vukomanovic VR, Matovic M, Doknic M, Ignjatovic V, Simic Vukomanovic I, Djukic S, Peulic M, Djukic A. Clinical usefulness of ^{99m}Tc-HYNIC-TOC, ^{99m}Tc(V)-DMSA, and ^{99m}Tc-MIBI SPECT in the evaluation of pituitary adenomas. *Nucl Med Commun.* 2019;40(1):41-51.
5. Djukic SM, Andjelkovic NV, Vukomanovic VR, Simic Vukomanovic IM, Djukic ALj, Antovic JP. Clinical significance of diagnostic algorithm in detection of mild hemostasis disorders in women with menorrhagia. *Vojnosanit Pregl* 2020;77(6):601–606.
6. Djukic SM, Lekovic D, Jovic N, Varjadic M. Unnecessary Hysterectomy due to Menorrhagia and Disorders of Hemostasis: An Example of Overuse and Excessive Demand for Medical Services. *Front Pharmacol.* 2016;7:507.

Коментор 2: Доц др Ивица Петровић

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;12(1):132.
2. Jovicic N, Petrovic I, Pejnovic N, Ljubic B, Miletic Kovacevic M, Pavlovic S, Jetic I, Djukic A, Srejovic I, Jakovljevic V, Lukic ML. Transgenic Overexpression of Galectin-3 in Pancreatic β Cells Attenuates Hyperglycemia in Mice: Synergistic Antidiabetic Effect With Exogenous IL-33. *Front Pharmacol.* 2021;12:714683.
3. Petrovic I, Pejnovic N, Ljubic B, Pavlovic S, Miletic Kovacevic M, Jetic I, Djukic A, Draginic N, Andjic M, Arsenijevic N, Lukic ML, Jovicic N. Overexpression of Galectin 3 in Pancreatic β Cells Amplifies β -Cell Apoptosis and Islet Inflammation in Type-2 Diabetes in Mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:30.

4. Kovacevic MM, Pejnovic N, Mitrovic S, Jovicic N, Petrovic I, Arsenijevic N, Lukic ML, Ljubic B. Galectin-3 deficiency enhances type 2 immune cell-mediated myocarditis in mice. Immunol Res. 2018;66(4):491-502.

5. Pavlovic S, Petrovic I, Jovicic N, Ljubic B, Miletic Kovacevic M, Arsenijevic N, Lukic ML. IL-33 Prevents MLD-STZ Induction of Diabetes and Attenuate Insulinitis in Prediabetic NOD Mice. Front Immunol. 2018;9:2646

2. Научна област дисертације

Медицина.

Предмет истраживања се односи на испитивање карактеристика тромбоцитних индекса код особа са метаболичким синдромом. Предмет истраживања, циљ и постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању су међусобно усклађени, а предложени коментори имају научне компетенције које су подударне са предметом истраживања.

3. Научна област чланова комисије

1. **Академик др Небојша Лалић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. **Проф. др Небојша Анђелковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **Проф. др Олгица Михаљевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

Сви предложени чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Милоша Маринковића имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада Милоша Маринковића, 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 Милоша Маринковића под називом: „**Карактеристике тромбоцитних индекса код особа са метаболичким синдромом**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Академик др Небојша Лалић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник



2. **Проф. др Небојша Анђелковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



3. **Проф. др Олгица Михаљевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан



У Крагујевцу, 27.03.2023. године