

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-4645/3-5 од 01.07.2011. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **мр. др мед. Виолете Младеновић** под називом:

„Анализа параметара гликорегулације, липорегулације и параметара функције штитасте жлезде током трудноће“

2. Извештај комисије о подобности теме

На основу одлуке Изборног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф. др Александар Ђукић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Патофизиологија и Интерна медицина,
2. **Проф. др Мирјана Варјачић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија,
3. **Доц. др Ђуро Мацут**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **др мед. Виолета Младеновић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

Др Виолета Младеновић рођена је 20. априла 1973. године у Крагујевцу. Завршила Основну школу «Радоје Домановић» и Прву Крагујевачку Гимназију са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу уписала школске 1992/93. године, дипломирала 09.11.1999. године, са просечном оценом 8,97 (осам и деведесет седам). Магистарску тезу под називом *«Епидемиолошке и клиничке карактеристике популације оболеле од шећерне болести на територији града Крагујевца»* одбранила 02.06.2005. године на Медицинском факултету у Крагујевцу. Специјализацију из Интерне медицине уписала на Медицинском факултету у Крагујевцу 2001. године, а специјалистички испит положила 06.10.2005. године. Од 01.01.2005. године у сталном радном односу у КЦ «Крагујевац», од 01.06.2007. шеф Одсека интензивне неге Центра за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Интерне клинике Клиничког Центра «Крагујевац». Од 19.12.2008. ради као сарадник у настави за ужу научну област Интерна медицина на Медицинском факултету у Крагујевцу, од 19.01. 2011. ради као асистент на Катедри Интерне медицине. Уписана у III годину Докторских академских студија школске 2007/8. године, изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицина - модул Ендокринологија. Уписана на ужу специјализацију из области ендокринологије на Медицинском факултету у Београду школске 2008/9. године, положила усмени испит 29.12.2009. са оценом 10 (десет), одбранила рад уже специјализације ендокринологије 21.02.2011. на Медицинском факултету у Београду.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Анализа параметара гликорегулације, липорегулације и параметара функције штитасте жлезде током трудноће“

Предмет: Ова студија ће се бавити анализом параметара гликорегулације, липорегулације и параметара функције штитасте жлезде током трудноће, у 4 термина: у 1. , 2. , 3. триместру, као и 4 недеље после порођаја

Хипотезе:

- Демографске и клиничке карактеристике испитаница се не разликују у зависности од постојања поремећаја гликорегулације у трудноћи
- Разлика у квалитету гликорегулације током трудноће се испољава у 2. и 3. триместру, док се не испољава у 1. триместру

- Разлика у параметрима липорегулације током трудноће се испољава у 2. и 3. триместру, док се не испољава у 1. триместру
- Разлика у параметрима функције штитасте жлезде током трудноће се испољава у 2. и 3. триместру, док се не испољава у 1. триместру

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио два рада у целини у домаћим часописима са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- **Mladenovic V**, Zdravkovic V, Jovic M, Vučić R, Irić-Ćupić V, Rosić M. Influence of admission plasma glucose level on short and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(4): 291–295.
- **Младеновић В**, Ђукић А, Пантовић В, Шипетић С. Епидемиолошке карактеристике популације оболеле од шећерне болести на територији града Крагујевца. *Медицински часопис* 2008; 42(2): 7-12.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Основне карактеристике метаболизма у трудноћи су лака измена из анаболичког у катаболичко стање и инсулинска резистенција, која може довести до поремећаја метаболизма угљених хидрата. Сумарно се промене метаболизма могу схватити кроз акцелерацију изгладњивања и фацилитацију анаболизма, што заједно ствара погодан метаболички миље за раст и развој плода. Карактеристике метаболизма у трудноћи обухватају и промену хормонског миљеа. Последице поремећаја метаболизма угљених хидрата у трудноћи се могу посматрати кроз последице по плод (функционални поремећаји и морфолошке абнормалности) и последице по мајку (спонтани побачаји, хипертензија у трудноћи, полихидрамнион, абнормалности плаценте, инфекције, метаболичке компликације и повећан ризик од тромбоемболизма, повреда меких и чврстих порођајних ткива. Гестацијски дијабетес мелитус (ГДМ) представља хетерогени синдром смањене толеранције глукозе различитог степена, који се развија или се први пут дијагностикује током трудноће. Јавља се у 3 % трудноћа и обично престаје по порођају. ГДМ је обично благ и не угрожава живот труднице, али

хипергликемија повећава фетални морбидитет. Дијагностички поступак се састоји од детекције фактора ризика за развој ГДМ и дијагностичког оралног глукоза толеранс теста (ОГТТ). Подаци из литературе указују на повећан перинатални морбидитет и морталитет у случајевима недијагностикованог и нелеченог ГДМ-а. Последице су следеће: макрозомија фетуса, антенатална и интрапартална асфиксија, оперативни начин завршетка порођаја и порођајне трауме, настанак неуролошких, интелектуалних или психомоторних поремећаја плода и касније одрасле јединке. Трудноћа доводи до физиолошког пораста липида у серуму, али код неких пацијенткиња тај пораст може постати клинички значајан и угрозити мајку и плод. Пораст нивоа липида у трудноћи дешава се код скоро свих жена, обично је умереног степена и повлачи се током првих месеци након порођаја. Велику улогу у дизајнирању ових промена има промена хормонског миљеа мајке, која доводи до фаворизовања липогенезе и депоновања масти (под утицајем кортизола, естрогена и прогестерона), као и пораст резистенције на инсулин. Познато је да 5 - 20 % жена у репродуктивном периоду болује од аутоимунске тироидне болести (АИТБ). Постоје различити аспекти њихове клиничке манифестације, и њихове реперкусије на матернално, фетално и неонатално благостање, као и потенцијално дугорочни ефекти на потомство. Блага тироидна дефицијенција мајке у првом триместру може резултовати дугорочним неуропсихолошким оштећењем потомства. Концентрација серумског ТСХ зависи од гестационе старости, нижа је у првом триместру у односу на други и трећи триместар. Најчешћи узрок дифузне струме је хронични аутоимунски тироидитис или Хашимотов тироидитис. Студије у последње две деценије су показале значајну улогу матерналних тироидних хормона у ембриогенези. Тироксин мајке пролази плаценту у првој половини трудноће у време када фетална тироидна жлезда није функционална. ТСХ мајке не пролази плаценту. ТРХ пролази плаценталну баријеру, али је његов физиолошки значај непознат.

2.5. Значај и циљ истраживања

Циљ истраживања у овом раду је анализа параметара гликорегулације, липорегулације и параметара функције штитасте жлезде током трудноће (у 4 термина: у 1. , 2. , 3. триместру, као и 4 недеље после порођаја).

Значај: Укупни резултати овог истраживања дали би реалну слику квалитета гликорегулације, липорегулације и параметара функције штитасте жлезде током трудноће.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У нашој популацији не постоје студије које анализирају параметре гликорегулације, липорегулације и параметре функције штитасте жлезде током трудноће. Основне карактеристике метаболизма у трудноћи су лака измена из анаболичког у катаболичко стање и инсулинска резистенција, која може довести до поремећаја метаболизма угљених хидрата. Гестацијски дијабетес мелитус представља хетерогени синдром смањене толеранције глукозе различитог степена, који се развија или се први пут дијагностикује током трудноће. Јавља се у 3 % трудноћа и обично престаје по порођају, обично је благ и не угрожава живот труднице, али хипергликемија повећава фетални морбидитет. Трудноћа доводи до физиолошког пораста липида у серуму, али код неких пацијенткиња тај пораст може постати клинички значајан и угрозити мајку и плод. Познато је да 5 - 20 % жена у репродуктивном периоду болује од аутоимунске тироидне болести (АИТБ). Постоје различити аспекти њихове клиничке манифестације, и њихове реперкусије на матернално, фетално и неонатално благостање, као и потенцијално дугорочни ефекти на потомство.

2.7. Методе истраживања

Врста студије. Клиничка, опсервациона, аналитичка, проспективна, кохортна студија, са могућношћу „усађене студије случај - контрола у кохортну студију“, што зависи од добијених резултата истраживања.

Популација која се истражује. Труднице у првом триместру трудноће, старости: старије од 18 година. Испитанице ће бити регрутоване у Гинеколошкој амбуланти Гинеколошко акушерске клинике КЦ Крагујевац и биће упућиване у Ендокринолошку амбуланту Центра за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма на иницијалан преглед.

Узорковање. У студији ће бити коришћен „згодни“ узорак (испитанице које задовољавају критеријуме за укључивање биће укључиване узастопно).

Критеријуми за укључивање: (1) постављена дијагноза виталне и жељене трудноће старости до 12 недеља (2) потписан формулар информисаног пристанка (дато довољно времена после детаљног информисања о студији)

Критеријуми за искључивање: (1) испитанице млађе од 18 година (2) испитанице које се вероватно не могу пратити до краја истраживања (3) испитанице од којих се не могу добити поуздани подаци (особе са значајним когнитивним дефицитом) (4) испитанице са хроничним болестима и/или терапијом која може утицати на испитиване параметре (раније дијагностиковани дијабетес мелитус тип 1 или тип 2, болести панкреаса, болести штитасте жлезде праћене њеном дисфункцијом, болести метаболизма као што су хиперлипидемија, хиперхомоцистеинемија итд, болести бубрега праћене смањеном реналном функцијом, болести јетре, аутоимунске болести на терапији имunosупресивном, имуномодулаторном и кортикостероидном терапијом, малигне болести (сем базоцелуларног карцинома), коронарна болест, нерегулисана артеријска хипертензија (артеријски притисак виши од 150/90 mmHg, болести ендокриног система (хипер или хипокортицизам, феохромоцитом, акромегалија и др.))

Варијабле које се мере у студији. Иницијално испитивање би се заснивало на узимању анамнестичких података на основу структурисаног упитника (Прилог 1).

а. Основне карактеристике испитаница - животна доб, трудноћа по реду, придружене болести, стерилитет, гестацијска старост актуелне трудноће, очекивани термин порођаја, претходне трудноће и начин завршетка порођаја, телесна тежина новорођенчета у претходним трудноћама, малформације и/или мртворођеност новорођенчета у претходним трудноћама, раније ЕПХ гестозе, спонтани побачаји, намерни побачаји, недеља гестације побачаја, ранији поремећаји толеранције гликозе, хипертензија, дислипидемија, гојазност, породична анамнеза

б. Индекс телесне масе (телесна тежина и висина)

в. Клинички биохемијски параметри (комплетна крвна слика, протеини, албумини, Ц-реактивни протеин, уреа, креатинин, јонограм, мокраћна киселина, АЛТ, АСТ, у Централној лабораторији КЦ Крагујевац)

г. ОГТТ са 100 г глюкозе, са одређивањем гликемије и инсулинемије у 0, 60, 120 и 180 минути и HbA1c (Гликемија ће бити одређивана из пуне венске крви ензимским колор тестом или из капиларне крви, трачицом помоћу апарата за самоконтролу гликемије, изражавана у mmol/l. HbA1c ће бити одређиван према стандардној методи хроматографског одвајања са накнадним фотометријским мерењем на 415 nm методом крајње тачке (Yugomedica дијагностика)

д. Липидограм (одређивањем укупног холестерола (тХол), ХДЛ-холестерола (ХДЛ) и триглицерида (ТАГ), а из њих ће бити израчунаван ЛДЛ-холестерол (ЛДЛ) према формули (уз услов да је ниво ТАГ < 4,5 mmol/l): $LDL = (tHол - ХДЛ - ТАГ) / 2,2$)

ђ. Параметри оксидативног стреса (МДА, липидни пероксиди, ТАС, у Лабораторији Института за имунологију Медицинског факултета у Крагујевцу)

е. Параметри функције штитасте жлезде (фТ4, фТ3, ТСХ, антиТГ антитела, антиТПО антитела, калцитонин, у RIA лабораторији Службе Нуклеарне медицине КЦ Крагујевац)

Сва ова испитивања биће поновљена током трудноће (у 1., 2. и 3. триместру), као и 4 недеље после порођаја.

ж. Акушерски параметри плода (ултразвучним прегледом гинеколога: BPD - бипаријетални дијаметар, TTD - трансверзални абдоминални пречник, HC - обим главе, AC - обим трбуха, FL - дужина фемура)

з. Недеља гестације и начин завршетка порођаја

и. Компликације током порођаја

ј. Телесна маса и Апгар скор новорођенчета

к. Вредности калцијума, гликемије, билирубина новорођенчета

Снага студије и величина узорка. Величину групе одређујемо на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 95 %, величине ефекта, нивоа статистичке значајности од 0.05 (вероватноће грешке првог типа (α) од 5%), слабу корелацију између понављаних мерења ($r=0.3$), за статистички тест АНОВА (ANOVA) за понављана мерења код једне групе испитаника. Величина ефекта од 0.2 pg/ml представља просечну разлику вредности фТ4 између трудница и жена које нису трудне са СД од $\pm 0,1$ pg/ml. Уз такве параметре, потребно је укупно 77 испитаница. Величину узорка израчунали смо уз помоћ програма Г*Пауер (G*Power software).

Статистичка обрада података. Континуалне варијабле ће бити презентоване као средња вредност \pm стандардна девијација (СД) у тексту и табелама, а категоријске као пропорција испитаника са одређеним исходом. За поређење средњих вредности континуалних варијабли користиће се једносмерна анализа варијансе (ANOVA) и евентуално Т-тест за везане узорке код нормалне расподеле, односно алтернативно Краскал Волис и Вилкоксон-ов тест еквивалентних парова за исходе који не следе нормалну расподелу, као и χ^2 тест за упоређивање фреквенција (учесталости) категоријских (дихотомних) варијабли. У утврђивању повезаности праћених исхода истраживања користиће се линеарна регресија, а јачина зависности биће утврђена израчунавањем коефицијента корелације. У зависности од добијених резултата, постоји

могућност њиховог приказа и анализирања по методологији студије случај-контрола (Case-control) - тзв. „усађена студија случај-контрола у кохортну студију“, где би труднице са патолошком трудноћом чиниле групу „случајева“, а оне са нормалном трудноћом контролну групу; анализом бинарне логистичке регресије утврдило би се које независне варијабле (узроци) у значајној мери доприносе испољавању патолошке трудноће, а јачина утицаја (везе) изражена коригованим Odds ratio-м (adjusted) за почетне разлике. Статистички значајним сматраће се сви резултати где је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5 % ($p < 0.05$). Добијени резултати истраживања биће приказани табеларно и графички. Сви статистички прорачуни биће урађени помоћу комерцијалног, стандардног програмског пакета SPSS 18.0.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Према клиничком исходу направиће се подела на патолошку трудноћу и нормалну трудноћу уз анализу свих параметара. Дефинисаће се гранична вредност (*cut off*) за сваки параметар у односу на исход трудноће. Дефинисаће се клинички циљну вредност (*end point*) за гестацијски дијабетес мелитус и на основу: телесне масе за гестацијску доб, термина порођаја, зрелости органа, калцијума, гликозе и билирубина детета, Апгар скорa, употреба антибиотика. Укупни резултати овог истраживања дали би реалну слику квалитета гликорегулације, липорегулације и параметара функције штитасте жлезде током трудноће.

2.9. Оквирни садржај дисертације

У оквиру ове клиничке, опсервационе, аналитичке, проспективне, кохортне студије, са могућношћу „усађене студије случај - контрола у кохортну студију“ (што зависи од добијених резултата истраживања), анализираће се кретање параметара гликорегулације и липорегулације и утврдиће се квалитет гликорегулације и липорегулације, као и корелација ових параметара са параметрима функције штитасте жлезде.

2.10. Име ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже **проф. др Александра Ђукића**, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Патофизиологија и Интерна медицина. Проф. др Александар Ђукић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом, као и искуство и остварене резултате у развоју научно-наставног подмлатка.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Интерна медицина - ендокринологија

2.12. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Александар Ђукић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Патофизиологија и Интерна медицина
2. Проф. др Мирјана Варјачић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија
3. Доц. др Ђуро Мацут, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова кандидат **др Виолета Младеновић** испуњава све услове прописане Статутом Медицинског факултета и законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитује параметри гликорегулације, липорегулације и параметри функције штитасте жлезде током трудноће.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Виолете Младеновић** бити од великог научног и практичног значаја, да се свеобухватно сагледају корелације између параметара гликорегулације, липорегулације и параметара функције штитасте жлезде током трудноће.
4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Виолете Младеновић** под називом „Анализа параметара гликорегулације, липорегулације и параметара функције штитасте жлезде током трудноће“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Проф. др Александар Ђукић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Патопфизиологија и Интерна медицина

2. **Проф. др Мирјана Варјачић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија

3. **Доц. др Ђуро Мацут**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина

У Крагујевцу, 11.07.2011.