

ПРЕДМЕТ:

**ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Наставно-научног Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 24.09.2014. године, одлуком бр. 01-9299/3-26, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом **„Повезаност нивоа адипонектина у серуму пацијента у зависности од метаболичког синдрома и коронарне болести“** кандидата **др Сање Стојановић**, доктора медицине, у следећем саставу:

1. Проф. др Снежана Живанчевић-Симоновић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник комисије,

2. Проф. др Нада Пејновић, ванредни професор за ужу научну област Патолошка физиологија Факултета медицинских наука у Крагујевцу члан и

3. Проф. др Марина Дељанин-Илић, редовни професор Медицинског факултета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина - кардиологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Сање Стојановић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Сање Стојановић под називом **„Повезаност нивоа адипонектина у серуму пацијента у зависности од метаболичког синдрома и коронарне болести“** представља прву клиничко-лабораторијску студију пресека на нашим просторима, једну од ретких у свету, у којој је комплексно анализирана и утврђена повезаност нивоа адипонектина у серуму пацијента у зависности од присуства, односно одсуства, метаболичког синдрома и коронарне болести, и значај адипонектина као серумског биомаркера ових ентитета, који ће постати део свакодневног дијагностичког протокола кардиоваскуларних болести.

Кандидат наводи прецизне особине адипонектина у хомеостази читавог кардио-васкуларног система у физиолошким условима, и још прецизније патофизиолошки значај овог хормона у току прогресије инсулинске резистенције и гојазности у озбиљније клиничке ентитете, метаболички синдром и коронарну болест. У даљем систематском прегледу са тежиштем на конкретизацији циља истраживања и методе рада, кандидат се држи теоријског концепта који је детаљно објашњен у уводном делу.

Детаљном анализом нивоа адипонектина и свих параметара који детерминишу метаболички синдром и коронарну болест, изнет је значајан допринос у разрешавању неколико научних недоумица: инверзне повезаности адипонектина и маркера гојазности као клиничког парадокса, директне повезаности нивоа адипонектина и укупне количине абдоминалног масног ткива, као и да ли серумски нивои адипонектина могу рефлектовати рани стадијум преогојазности и ендотелне дисфункције и имати предиктивни карактер њихове ране дијагнозе и прогнозе.

Поред тога, нова сазнања ове студије даће значајан допринос бољем разумевању патофизиологије процеса атеросклерозе као и изналажењу нових могућности лечења у нашој земљи и шире, што има не само индивидуални значај за болеснике, већ и општи национални интерес на свим нивоима медицинске превенције.

Специфичност и значај овог истраживања огледа се у свеобухватном приступу:

(а) У савременој литератури не постоји студија пресека о утицају адипонектина на оба ентитета, метаболички синдром и коронарну болест, стога је ова студија јединствена и специфична по свом садржају и структури истраживања.

(б) Студија је комплексна по структури истраживања јер је истовремено утврдила повезаност нивоа адипонектина са свим параметрима који детерминишу метаболички синдром и коронарну болест и његове предиктивне вредности, које могу бити основа будућих клиничких истраживања и прецизног одређивања референтних и предиктивних вредности нивоа адипонектина, имајући у виду да метода мерења серумског адипонектина није стандардизована.

(в) Резултати овог истраживања доприносе проналажењу хипоадипонектинемije, као независног фактора ризика за кардиоваскуларне болести, адипонектина као репрезентативног биохемијског маркера ране дијагнозе метаболичког синдрома и коронарне болести, и примене у свакодневној клиничкој пракси и превенцији кардиоваскуларних болести на свим нивоима.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Детаљним прегледом литературе и систематским претраживањем биомедицинских база података, утврђено је да до сада није спроведена таква клиничко-лабораторијска студија пресека у којој је истовремено анализирана повезаност нивоа адипонектина са свим параметрима метаболичког синдрома и коронарне болести, стога је студија јединствена и аутентична.

На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Сање Стојановић под називом „**Повезаност нивоа адипонектина у серуму пацијента у зависности од метаболичког синдрома и коронарне болести**“ представља резултат оригиналног научног рада на пољу унапређења правовремене дијагнозе и превенције метаболичких и кардиоваскуларних болести.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Др Сања Стојановић, доктор медицине, запослена на Институту за лечење и рехабилитацију "Нишка Бања" аутор је или коаутор укупно 17 научних радова публикованих у целини и презентованих на домаћим и међународним конгресима из области кардиологије, од којих је један публикован у часопису са „ SCI“ листе.

- У првој студији, која је прихваћена за штампу и биће објављена у Војносанитетском прегледу 2015, категорије **M23**, испитан је значај адипонектина као биомаркера метаболичког синдрома и коронарне болести. Студија је обухватила 100 пацијената са метаболичким синдромом и/или коронарном болешћу различитог степена инсулинске резистенције и здраве испитанике са нормалном гликорегулацијом. Резултати студије су показали да је ниво адипонектина у инверзној корелацији са старошћу, параметрима инсулинске резистенције и гојазности; да је адипонектин предиктор предиабетеса и може бити користан маркер у идентификацији особа са повећаним ризиком метаболичког синдрома и коронарне болести.

У вези са претходним научним и стручним активностима др Сање Стојановић у области кардиологије, важно је напоменути следеће:

- У јуну 2013. године одржала је предавање под називом: „Повезаност коштане минералне густине и параметара гојазности код пацијената са метаболичким синдромом и коронарном болешћу“ на Реуматолошком конгресу, одржаном у Институту "Нишка Бања".

- Октобра 2014. године одржаће предавање под називом "Значај адипонектина као биомаркера (пре) гојазности" на 2. конгресу гојазности са међународним учешћем на Златобору.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Sanja Stojanović**, Marina Deljanin-Ilić, Stevan Ilić, Dejan Petrović, Svetlana Đukić. The significance of adiponectin as biomarker in metabolic syndrome and/or coronary artery disease. (*прихваћен за штампу и биће објављен у Војносанитетском прегледу 2015; September vol. 72 (No. 9): pp*). (M23-3 бода)
2. **Sanja Stojanović** and Marina Deljanin-Ilić. Blocking of renin-angiotensin-aldosterone system: message from large clinical studies. Acta. Fac. Med. Naiss. 2009; 23(3): 151-7. (M53-1 бод)
3. Дејан Христов, Марина Дељанин-Илић, Катарина Марковић, **Сања Стојановић**. Примена multi-slajs компјутеризоване томографије ангиографије (МКТА) у дијагнози коронарне артеријске болести. Acta. Fac. Med. Naiss 2011; 28(1): 59-62. (M52-1.5 бод)

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су исти. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном.

Докторска дисертација др Сање Стојановић написана је на 173 странице без насловне стране, садржаја, прилога према упутству за техничку израду докторских дисертација и биографије, и садржи 9 поглавља: увод, циљеве и хипотезе, материјал и методе, резултате и статистичку анализу, дискусију резултата, закључке, литературу, прилоге и скраћенице. Рад садржи 48 табела, 13 графика и 25 слика/шема, а у поглављу „Литература“ цитирано је 298 библиографских јединица из иностраних стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању кандидат је јасно и прецизно изложио, користећи релевантне литературне податке, неопходне слике и шеме, значај адипонектина, хормона који има протективну улогу у обезбеђењу хомеостазе многих метаболичких процеса у организму, патофизиолошки значај хипоадипонектинемije у метаболичком синдрому и коронарној болести, и о адипонектину као потенцијалном клиничком маркеру ових болести. Детаљно и концизно су објашњене плеотропне метаболичке, анти-инфламаторне и кардиопротективне улоге адипонектина. Због јединствених особина да су његове концентracије у инверзној корелацији са свим осталим циркулишућим адипокинима, липидима и хормонима, да не подлеже великим дневно-ноћним осцилацијама, а метода његовог одређивања је једноставна, може бити рани маркер кардиоваскуларних догађаја.

Иако потиче из масног ткива, снижен ниво адипонектина у гојазних особа објашњава се повећаном количином масног ткива, системском инфламацијом и повећаном експресијом TNF- α и IL-6, који инхибирају продукцију адипонектина, редукцијом експресије адипонектинских гена и рецептора, хиперинсулинемијом, и поремећајем мреже сигналах путева за адипонектин и инсулин.

Посебно је презентован осврт на хипоадипонектинемију, која је у основи патогенезе метаболичког синдрома и коронарне болести.

У другом поглављу јасно су дефинисани циљеви и хипотезе истраживања, као и конкретни задаци који су у складу са постављеним циљем: утврђивање концентрације серумског адипонектина пацијената са метаболичким синдромом и/или коронарном болешћу, испитивање повезаности нивоа адипонектина са параметрима метаболичког синдрома према IDF-консензусу, повезаности са крвним притиском, параметрима гојазности, дислипидемије, инсулинске резистенције, вредностима C-реактивног протеина, са ехокардиографским маркерима дисфункције леве коморе, електрокардиографским и ехокардиографским знацима, коронарографским потврђеним параметрима коронарне болести и начином реваскуларизације коронарних артерија (уградња стентова и/или операција бајпасом) и утврђивање наглог пада серумског адипонектина као потенцијалног независног кардио-метаболичког фактора ризика и предиктивних вредности адипонектина, као потенцијалног биохемијског маркера васкуларне инфламације и миокардне исхемије.

У трећем поглављу методе рада су јасно и потпуно описане са конкретним подацима о мерном опсегу, прецизности методе и референтним вредностима, према којима су извршена груписања пацијената ради појединих испитивања. Концизно су изложене дефиниције одређених појмова, неопходних за боље разумевање, као и статистичке методе за обраду и анализу података. Клиничко-лабораторијска студија пресека је обухватила 100 пацијената са метаболичким синдромом и коронарном болешћу, различитог степена ухрањености, оба пола, узраста 20-75 година; углавном са територије града Ниша и шире околине (86%) и са територије целе Србије, који се лече у Кабинету за поремећаје метаболизма масти у Институту за лечење и рехабилитацију "Нишка Бања".

Клинички преглед, стандардна лабораторијска мерења гликемије, липидних параметара и CRP-а, денситометријско одређивање количине масног ткива, ехокардиографско мерење и анализа-обрада коронарографских налаза извршени су у институту "Нишка Бања", а одређивање концентрације хормона адипонектина у Центру за молекулску медицину и истраживања матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и инсулина у серуму испитаника у Лабораторији за радиоактивне изотопе Одељења нуклеарне медицине КЦ у Крагујевцу.

У четвртом поглављу резултати истраживања су добро систематизовани, адекватно приказани и потпуно документовани довољним бројем табела (48) и графикана (13). Добијени резултати су статистички обрађени показатељима који дају потпуне податке о испитиваној групи. Резултати су показали да је ниво адипонектина у инверзној повезаности са свим параметрима метаболичког синдрома (гојазност, хипертензија, хипергликемија и инсулинска резистенција, дислипидемија) и коронарне болести (број сужења коронарних артерија и степен прогресије болести) и у позитивној корелацији са ејекцијом фракцијом, дијастолном функцијом и HDL-холестеролом. Хипоадипонектинемија је утврђена код пацијената са коронарном болешћу, значајнији пад нивоа адипонектина код пацијената са метаболичким синдромом, затим код мушког пола и старијих особа. Такође је забележено значајно смањење нивоа адипонектина са порастом степена ухрањености/гојазности, са повећањем броја компоненти и трајањем метаболичког синдрома и са степеном прогресије коронарне болести. Најнижи ниво адипонектина имају особе са свим наведеним обележјима. Кроз анализе нивоа адипонектина са свим појединачним параметрима, и у целини, утврђене су предиктивне вредности нивоа адипонектина и презентован закључак да адипонектин може бити значајан предиктор метаболичког синдрома и коронарне болести.

У петом поглављу кроз дискусију су адекватно анализирани добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су јасни и указују на велики клинички значај мерења нивоа адипонектина, као предиктора метаболичког синдрома и коронарне болести, као и да би рутинско мерење нивоа адипонектина у серуму у свакодневној клиничкој пракси допринело бољој прогнози метаболичких и кардиоваскуларних ризика, ранијој дијагнози и лечењу. Презентован је и критички осврт на сопствене резултате уз детаљно тумачење проистеклих литературних сазнања о повезаности нивоа адипонектина у серуму пацијента у зависности од метаболичког синдрома и коронарне болести.

На основу претходно изнетих навода, Комисија сматра да завршена докторска дисертација у наслову **„Повезаност нивоа адипонектина у серуму пацијента у зависности од метаболичког синдрома и коронарне болести“**, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања приказани су у следећим закључцима:

1. У односу на здраве испитанике значајно нижи ниво адипонектина утврђен је код пацијената са коронарном болешћу, затим код пацијената са метаболичким синдромом и најнижи ниво адипонектина код пацијената и са коронарном болешћу и метаболичким синдромом.

2. Смањење нивоа адипонектина је према мушком полу, старијим особама, особама са повећањем степена ухрањености/гојазности, бројем компоненти и дужином трајања метаболичког синдрома и са прогресијом коронарне болести.

3. Метаболички синдром и хипоадипонектинемиа могу бити независни предиктори коронарне болести.

4. Ниво адипонектина у негативној корелацији је са свим параметрима метаболичког синдрома (дефинисаних према IDF-консензусу) и позитивној, али слабој корелацији са HDL-холестеролом, а обим струка, триглицериди, гликемија наше и крвни притисак (сistolни) могу бити независни предиктори нивоа адипонектина.

5. Ниво адипонектина у негативној корелацији је са крвним притиском и врло значајној корелацији са систолним крвним притиском.

6. Ниво адипонектина у негативној корелацији је са параметрима гојазности, а обим струка, индекс телесне масе и однос обима струка и обима кукова могу бити независни предиктори нивоа адипонектина.

7. Ниво адипонектина у негативној корелацији је са параметрима дислипидемије, осим са HDL-холестеролом, а укупни HOL, триглицериди, индекс „Non“ HDL/HDL и HDL-холестерол могу бити независни предиктори нивоа адипонектина.

8. Ниво адипонектина у негативној корелацији је са параметрима инсулинске резистенције, а гликемија наше, инсулин и индекс НОМА-IR могу бити независни предиктори нивоа адипонектина.

9. У условима хипергликемије и поремећаја на интрацелуларном сигналном путу за инсулин долази до наглог пада нивоа адипонектина и хипоадипонектинемиа.

10. Ниво адипонектина у негативној корелацији је са С-реактивним протеином, параметром појаве протеина акутне фазе.

11. Ниво адипонектина у негативној корелацији је са бројем сужених артерија, бројем места сужења, ЕНО-знацима HLK, ЕНО-знацима кинетике и ЕКГ-знацима.

12. Нивоа адипонектина је најнижи код пацијената са ехокардиографски регистрованој акинезијом инфериорног зида, а највиши код пацијента са акинезијом септума.

13. Ниво адипонектина у негативној корелацији је са свим параметрима леве коморе, значајно корелира са ендсistolним дијаметром леве коморе и дебљином задњег зида, а веома значајна позитивна корелација постоји између адипонектина и ејекционе фракције.

14. Ниво адипонектина је значајно нижи код пацијената са сниженом ејекционом фракцијом и дијастолном дисфункцијом, као параметрима прогресије коронарне болести ка срчаној инсуфицијенцији.

15. Пацијенти са повишеним крвним притиском и НЛК имају значајно нижи ниво адипонектина у односу на здраве испитанике, тако да хипоадипонектинемија, хипертензија и НЛК потврђују да су показатељи неконтролисаног крвног притиска.

16. Ниво адипонектина се значајно смањује са прогресијом коронарне болести и у великој мери зависи од начина реваскуларизације атеросклеротски измењених крвних судова (PCI и bypass), тако да је значајно најнижи ниво адипонектина код пацијената са bypass-ом и три гране сужења коронарних артерија.

17. Ниво адипонектина је значајно повезан са метаболичким и кардиоваскуларним факторима ризика.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Примењивост добијених резултата може се сагледати кроз следеће показатеље:

- Ниво адипонектина може бити добар предикторски параметар појединих компоненти метаболичког синдрома и параметара коронарне болести, као и оба ентитета у целини, рани репрезентативни, предикторски и дијагностички маркер васкуларне инфламације и миокардне исхемије.

- Хипоадипонектинемија може бити независан метаболички и васкуларни фактор ризика.

- Добијени резултати студије могли би да послуже и као основа за будућа клиничка истраживања у циљу сигурног и прецизног одређивања референтних вредности нивоа адипонектина у серуму пацијената са метаболичким синдромом и коронарном болешћу.

- На основу резултата истраживања и поређења са литературним подацима, може се закључити да је мерење адипонектина од великог клиничког значаја, као предиктивног метаболичког параметра и показатеља различитих форми и степена коронарне болести, као и да би рутинско одређивање адипонектина у серуму у свакодневној клиничкој пракси допринело бољој процени и прогнози метаболичких и кардиоваскуларних ризика, ранијој дијагнози и лечењу, чиме би се смањили нежељени и лоши кардио-васкуларни исходи, перинатални морбидитет и морталитет, што би дало велики допринос превенцији кардиоваскуларних болести.

Резултати истраживања у потпуности потврђују дате хипотезе истраживања.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Одређени - преелиминарни резултати истраживања добијени током израде докторске дисертације су публиковани у часопису са SCI листе и осталим часописима, у форми усмених предавања и постер-презентација на националним и међународним конгресима, као и убудуће, а коначна верзија целокупног истраживања биће публикована у часопису од међународног значаја.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену завршене докторске дисертације кандидата **др Сање Стојановић** под називом „**Повезаност нивоа адипонектина у серуму пацијента у зависности од метаболичког синдрома и коронарне болести**“ сматра да је истраживање у оквиру докторске дисертације адекватно постављено и спроведено, изабрана методологија је дала могућност да се дође до веома значајних података, опробаним статистичким методама провере, да су резултати потпуно обрађени и презентовани и на основу свега изведени валидни закључци.

Ова докторска дисертација представља оригинални научни допринос у потпунијем сагледавању улоге адипонектина у патогенези метаболичког синдрома, инфламације и коронарне болести, као њихов рани независни предиктор и потенцијални репрезентативни маркер, у њиховој раној дијагнози и прогнози, као и проширивању могућности лечења и превенције кардиоваскуларних болести.

С обзиром да је проблематика актуелна у области стандардизације методе мерења нивоа адипонектина у серуму, добијени резултати студије и предикторске вредности нивоа адипонектина, могли би да послуже и као основа за будућа клиничка истраживања у циљу потпуног и прецизног одређивања референтних вредности нивоа адипонектина у серуму пацијената са метаболичким синдромом и коронарном болешћу.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу да прихвати извештај о оцени завршене докторске дисертације под називом „**Повезаност нивоа адипонектина у серуму пацијента у зависности од метаболичког синдрома и коронарне болести**“ кандидата **др Сање Стојановић**.

У Крагујевцу,
06.10.2014.године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ :

1. Проф. др Снежана Живанчевић-Симоновић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник комисије.

2. Проф. др Нада Пејновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан.

3. Проф. др Марина Дељанин-Илић, редовни професор Медицинског факултета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина-кардиологија, члан.
