

UNIVERZITET CRNE GORE

CENTAR ZA DOKTORSKE STUDIJE

RUKOVODIOCU CENTRA ZA DOKTORSKE STUDIJE, prof.dr PREDRAGU
MIRANOVIĆU N/R

**Predmet: Korigovani D1 obrazac za studentkinju doktorskih studija Medicinskog fakulteta
UCG, dr Marinu Jakšić Kavarić**

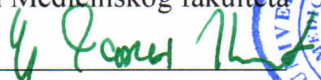
Uvaženi Predsjedniče, i poštovani članovi Odbora za doktorske studije,

postupajući prema dopisu broj 01/2-634/3-1 od 17.05.2018. godine upućenog dekanu Medicinskog fakulteta Acc. prof. dr Goranu Nikoliću od strane rukovodioca Centra za doktorske studije, prof. dr Predraga Miranovića, a uvažavajući dostavljene primjedbe na raniji Izvještaj Komisije za ocjenu podobnosti doktorske teze "Gojaznost školske djece u Crnoj Gori – patofiziološki, laboratorijski, klinički i preventivni aspekti" kandidata dr med Marine Jakšić - Kavarić, dostavljamo korigovani tekst u formi D1 obrasca, u kojem su sadržane preporuke Odbora za doktorske studije sa XXXIII sjednice Odbora, održane 20.03.2018. godine.

Izmjene sadrže:

1. Postavljenu radnu hipotezu, modifikovan i preciziran naučni doprinos istraživanja
2. U skladu sa gore navedenim, preformulisan i usklađen naziv doktorske disertacije
3. Navedene izmjene dostavljaju se Odboru za doktorske studije u formi Izvještaja komisije o ocjeni podobnosti doktorske teze i kandidata (D1 obrazac)

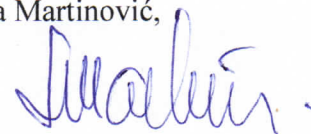
Acc. prof. dr Goran Nikolić,
dekan Medicinskog fakulteta





Prof. dr Milica Martinović,

mentor





OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr Marina Jakšić-Kavarić
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	25/10
Podaci o magistarskom radu	“Istraživanje stanja uhranjenosti (gojaznost i pothranjenost) kod djece školskog uzrasta u Podgorici - klinički, patofiziološki, epidemiološki aspekti”; Patološka fiziologija, Medicinski fakultet Podgorica, UCG, 2015. god, srednja ocjena 9.8, ocjena rada A (naziv, naučna oblast, institucija na kojoj su završene magistarske studije, godina završetka, srednja ocjena)
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Službeni jezik	Oksidativni stres, inflamacija, deficit oligoelemenata i vitamina D kao prediktori za razvoj kardiometaboličkih komplikacija kod predgojazne i gojazne djece u Crnoj Gori
Engleski jezik	Oxidative stress, inflammation, and deficit in trace elements and vitamin D as the predictors of development of the cardiometabolic complications in the pre-obese and obese children in Montenegro
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća fakulteta	16.11.2016. (br 4022)
Naučna oblast doktorske disertacije	Patološka fiziologija i laboratorijska medicina
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti:	
Medicinski fakultet	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
(napisati izvještaj) Zapisnik sa ocjene – odbrane polaznih istraživanja: Odbrana polaznog istraživanja »Istraživanje uhranjenosti (gojaznost i pothranjenost) kod djece školskog uzrasta u	



Podgorici – klinički, patofiziološki, epidemiološki aspekti«, kandidata dr med Marine Jakšić, počela je 24.09.2015. godine u 12,30 časova, pred Komisijom u sastavu:

1. Prof. dr Mira Samardžić – predsjednik
2. Prof. dr Milica Martinović – mentor
3. Prof. dr Ljilja Gledović Musić – član

Predsjednik Komisije, prof. dr Mira Samardžić saopštila je biografske i druge relevantne podatke, nakon čega je doktorant iznio kraći rezime, rezultate i zaključke, do kojih je došao u svojim polaznim istraživanjima, u vremenu od 30 minuta.

Nakon saslušanog izlaganja doktoranta, članovi Komisije postavili su pitanja u pisanom obliku (pitanja su sastavni dio Zapisnika).

Komisija je nakon sprovedenog postupka donijela Odluku da je doktorant dr med Marina Jakšić, sa uspjehom odbranila polazno istraživanje i ocijenila ga ocjenom »A« (odbranila sa izuzetnim uspjehom«.

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

(dati ocjenu i obrazloženje)

B1. Obrazloženje teme

Gojaznost je stanje koje se karakteriše prekomjernim nagomilavanjem masnog tkiva u organizmu, a koje predstavlja alarmantan svjetski zdravstveni problem, kao vodeći nutritivni poremećaj među djecom i adolescentima u industrijalizovanim zemljama.^{1,2}Prevalenca gojaznosti djece i odraslih gotovo se utrostručila u odnosu na 1975. godinu. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije smatra se da u ovom trenutku 1,9 milijardi ljudi pripada kategoriji predgojaznih (body mass index BMI=25-29.9), dok je čak 650 miliona ljudi u kategoriji gojaznih (BMI>30). Broj predgojazne/gojazne djece i adolescenata uzrasta od 5-19 godina u 2016. godini iznosio je oko 340 miliona.

Studije su nedvosmisleno utvrdile direktni snažan uticaj gojaznosti na razvoj kardiometaboličkih oboljenja, kako u djetinjstvu tako i kasnije u adultnom periodu.⁴Naime, poznato je da gojaznost povećava rizik od razvoja dijabetes melitusatipa 2. Takođe je uočeno dase sa porastom BMI mijenja i lipidni profil u smislu porasta serumske koncentracije triglicerida, „lošeg“ LDL holesterola (low density lipoprotein), a opadanja koncentracije protektivnih HDL (high density lipoprotein) čestica, što po sebi već predstavlja nezavisan faktor rizika za razvoj kardiometaboličkih bolesti.⁴ Hipertrofija adipocita (ćelija masnog tkiva) koja se viđa u gojaznosti predstavlja susptrat za nastanak inflamatornog procesa koji je, sudeći po velikom broju,

istraživanja, čvrsto povezan sa nastankom metaboličkog sindroma kod djece i odraslih.⁵ Paralelno sa inflamacijom, ćelije masnog tkiva produkuj toksične slobodne kiseonične radikale (oksidativni stres) za koji se smatra da igraju važnu ulogu u patogenezi komplikacija gojznosti izazivanjem endotelne disfunkcije, čime se podstiče nastanak ateroskleroze. Ateroskleroza je bolest arterijskih krvnih sudova i predstavlja glavni patofiziološki supstrat za nastanak cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih inzulata, bolesti koje su vodeći uzrok smrti ne samo u razvijenim zemljama nego i našoj zemlji, takođe.^{5,6} Sa druge strane, oligoelementi poput bakra i cinka ulaze u sastav antioksidativnih enzima i na taj način štite ćelije od štetnog dejstva reaktivnih kiseoničnih molekula.⁷ Pored ovoga, neka istraživanja su pokazala udruženost hipovitaminoze D sa povišenim prisustvom inflamacije i oksidativnog stresa kod gojaznih osoba što ukazuje na moguću značaj ovoga vitamina u etiopatogenezi metaboličkih oboljenja udruženih sa gojaznošću, o čemu stručna javnost još uvijek nije usaglašena.⁸

Važno je naglasiti da se već u dječijem uzrastu, kao komplikacije gojznosti mogu javiti kardiometabolička oboljenja poput arterijske hipertenzije, dislipidemije i insulinske rezistencije.⁹ Drugim riječima, temelj nastanka bolesti udruženih sa gojaznošću nastaje u djetinjstvu kod gojazne djece. Pored toga, studije sugerišu da 80% gojazne djece nastavlja da ima suficit u tjelesnoj masi i u toku adultnog perioda,⁹ iz čega proističe kontinuirani rizik od kardiometaboličkih komorbiditeta koji narušavaju kvalitet i dužinu trajanja života.

Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore je 2013-2015. godine sproveo nacionalni naučno-istraživački projekat po nazivom „Istraživanje gojznosti i siromaštva kod djece Crne Gore- klinički, patofiziološki i preventivni aspekti“. U istraživanje je bilo uključeno 4097 djece, oba pola, uzrasta 7-12 godina, na reprezentativnom nacionalnom uzorku iz različitih djelova naše zemlje, kod kojih su izvršena klinička i antropometrijska mjerenja u školama korišćenjem odgovarajuće opreme (u rubrici „B3“ više detalja). Studijom je utvrđena vrlo visoka prevalenca predgojznosti (overweight) kod djece školskog uzrasta u našoj zemlji, koja je iznosila 22.9%, od toga je 5.3% gojazno u užem smislu, prema IOTF (International Obesity Task Force) kriterijumu za procjenu stanja uhranjenosti. Ovim je problem epidemiološki profilisan, a naša zemlja uvrštena u mapu evropskih zemalja kod kojih je prevalenca gojznosti školske djece definisana naučno prepoznatljivom metodologijom³. Ovaj i drugi rezultati nacionalnog projekta predstavljeni su stručnoj javnosti objavljivanjem, do sada, četiri rada u časopisima sa SCI (Science Citation Index) liste.

Iz reprezentativnog nacionalnog uzorka je potom izdvojen poduzorak sa teritorije opštine Podgorica. Iz dobijenih analiza proistekla su polazna istraživanja doktorantkinje pod nazivom

“Istraživanje stanja uhranjenosti (gojaznost i pothranjenost) kod djece školskog uzrasta u Podgorici - klinički, patofiziološki, epidemiološki aspekti”, a koja su predstavljala polaznu osnovu za izradu doktorske disertacije.

Reference:

1. M. Kulauzov i sar. Opšta patološka fiziologija. Ortomedics, Novi Sad. 2015; 118-125
2. WHO official web page: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [cited on June 16]
3. Martinovic M, Belojevic G, Evans G, et al. Prevalence of and contributing factors for overweight and obesity among Montenegrin schoolchildren. Eur. J. Pub. Health 2015;25:833-9.
4. Levy E, Saenger AK, Steffes MW, Delvin E. Pediatric Obesity and Cardiometabolic Disorders: Risk Factors and Biomarkers. EJIFCC. 2017;28(1):6-24
5. Ottobelli Chielle E, de Souza WM, da Silva TP, Moresco RN, Moretto MB. Adipocytokines, inflammatory and oxidative stress markers of clinical relevance altered in young overweight/obese subjects. Clin Biochem. 2016;49(7-8):548-53
6. Rowicka G, Dylag H, Ambroszkiewicz J, Riahi A, Weker H, Chelchowska M. Total Oxidant and Antioxidant Status in Prepubertal Children with Obesity. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017;2017:5621989
7. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. The Journal of Physiological Sciences. 2018;68(1):19-31
8. Gul A, Ozer S, Yilmaz R, Sonmezgoz E, Kasap T, Takci S, Demir O. Association between vitamin D levels and cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. Nutr Hosp. 2017 Mar 30;34(2):323-329
9. Schwartz MS, Windle LM, Bhatia J. Obesity in children. Medscape <http://emedicine.medscape.com/article/985333-overview> [Updated June 2017]

B2. Cilj istraživanja

Laboratorijski i klinički aspekti ove doktorske disertacije predstavljaju nastavak rada na polaznim istraživanjima doktorantkinje, sa sljedećim definisanim ciljevima:

- laboratorijskim određivanjem glikemije, lipidnog profila, aktivnosti enzima alanin-amino transferaze, C-reaktivnog proteina, retinol-vezujućeg proteina, ukupnog antioksidativnog statusa seruma, koncentracije bakra, cinka i vitamina D u serumu, utvrditi postojanje inflamacije i oksidativnog stresa kod ispitivane djece i uporediti ga između ispitivanih

grupa

- analizom kliničkih pokazatelja (arterijskog krvnog pritiska, antropometrijskih parametara) i gore navedenih laboratorijskih markera, utvrditi postojanje rizika od razvoja kardiometaboličkih komplikacija kod predgojazne/gojazne djece, u odnosu na djecu sa normalnom tjelesnom masom
- analizom kliničkih, laboratorijskih i antropometrijskih parametara, kreirati personalizovani model za utvrđivanje ukupnog kardiometaboličkog rizika kod predgojazne/gojazne, u odnosu na normalno uhranjenu djecu, primjenom statističke metode računanja Z- skora

B3. Metode i plan istraživanja

Kod svakog djeteta iz već opisanog reprezentativnog nacionalnog uzorka (2076 dječaka i 2021 djevojčica), iz 39 osnovnih škola iz 15 crnogorskih opština, nakon popunjavanja Upitnika kreiranog za ovo istraživanje (uz potpisanu pismenu saglasnost roditelja i djeteta) izvršena su klinička i antropometrijska mjerenjima djece u školama, koja su uključivala: mjerenje arterijskog krvnog pritiska, tjelesne mase, tjelesne visine kao i obima struka, odgovarajućom opremom (Omron aparat za mjerenje krvnog pritiska HEM-907 XL; GIMA visinometri; SECA 808 digitalne vage).

Za izradu ove doktorske disertacije, iz već pomenutog poduzorka sa teritorije opštine Podgorica (1133 djeteta), metodom slučajnog odabira formiran je uzorak od 202 djece. Ispitanici su podijeljeni u tri grupe prema stepenu uhranjenosti na osnovu IOTF kriterijuma - normalno uhranjeni (85), predgojazni (82) i gojazni (35). Normalno uhranjena djeca su predstavljala kontrolnu grupu, čiji članovi su birani najpreporučljivijom metodom, na način da je (metodom slučajnog izbora) predgojaznom i gojaznom djetetu pridruživano normalno uhranjeno dijete istog uzrasta i pola. Ispitanicima je uzorkovana krv za laboratorijske analize (glikemija, ukupni holesterol, HDL, LDL, trigliceridi, CRP (C-reaktivni protein), ALT (alanin-aminotransferaza), ukupni antioksidativni status seruma TAS (Total Antioxidant Status), retinol-vezujući protein RBP (retinol-binding protein), vitamin D, bakar i cink. Istovremeno je određivana tjelesna kompozicija djeteta metodom električne bioimpedance.

- glikemija i lipidogram biće ispitivani kao dio standardne laboratorijske palete kada je

gojaznost u pitanju

- CRP i RBP biće određivani kao inflamatorni parametri
- TAS, bakar i cink će biti ispitivani u cilju procjene oksidativnog stresa
- vitamin D biće ispitivan u svojstvu markera povezanog sa inflamacijom, oksidativnim stresom i gojaznošću
- ALT će biti ispitivan kao nezavisni prediktor kardio-metaboličkog rizika

Od opreme za laboratorijske nalaze i analizu tjelesne kompozicije su korišćeni:

- Tanita BC-418 analizator tjelesne kompozicije
- Architect c8000, Abbott
- Cobas 6000, Roche
- BN II Nephelometer, Siemens
- Optical Emission Spectrometer with Inductively-Coupled Plasma Excitation, Spectro Arcos

Uzorkovanje krvi za laboratorijske analize, kao i analiza tjelesne kompozicije metodom bioimpedance vršeno je u prostorijama Doma zdravlja u Podgorici (partner na Projektu). Centrifugiranjem pune krvi izdvojen je serum u 3 alikvota od po 1 mL, konzerviran u deep freezer-u na Medicinskom fakultetu u Podgorici, na temperaturi od -70°C . Podaci su unijeti u odgovarajući statistički program (SPSS 17.0). Obrada podataka vršice se metodama numeričke i deskriptivne statistike.

*Napomena: za izvođenje studije prethodno je dobijena saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Podgorici, Univerziteta Crne Gore. Istraživanjem su obuhvaćena isključivo djeca za koje je dobijena pismena saglasnost roditelja i djeteta.

B4. Naučni doprinos

Radna hipoteza: Navedenim odabranim laboratorijskim analizama očekujemo da pokažemo da oksidativni stres i inflamacija predstavljaju bazični patofiziološki supstrat svakog, bilo manjeg ili većeg suficita u tjelesnoj masi. Samim tim očekujemo da ne samo gojazna, već i predgojazna djeca imaju, u poređenju sa normalno uhranjenom djecom, niže vrijednosti ukupnog antioksidativnog statusa, vitamina D, bakra i cinka u serumu, uz povišene serumske markere inflamacije čime se povećava rizik od razvoja bolesti udruženih sa gojaznošću, prije svega kardiometaboličkih komplikacija u komparaciji sa normalno uhranjenim ispitanicima. Na ovaj način predgojazni dječaci i djevojčice bili bi svrstani u visokorizičnu zdravstvenu grupu, jednako

kao i njihovi veoma gojazni vršnjaci, u poređenju sa normalno uhranjenom djecom.

Naučni doprinos disertacije proističe iz navedenih formulisanih ciljeva:

1. Baveći se utvrđivanjem patofiziološkog susprata dječije gojaznosti, koji je predmet intenzivnih istraživanja u svijetu, daćemo doprinos pojašnjenju patofizioloških zbivanja kod djece koja imaju suficit u tjelesnoj masi, bilo da su predgojazna (overweight) ili gojazna (obese). Potrebno je posebno naglasiti da je upliv oksidativnog stresa na razvoj komplikacija gojaznosti kod djece predmet intenzivnog istraživanja svuda u svijetu, naročito udruženost javljanja komplikacija sa deficitom D vitamina i oligoelemenata (bakar i cink), oblast u kojoj postoje izražene nedoumice, čime ćemo naučno i istraživački doprinijeti boljem razumijevanju ovog veoma rasprostranjenog i ozbiljnog problema .

2. Ako se navodi iz radne hipoteze pokažu tačnim, dokazaćemo da su u jednakom riziku od ranog razvoja kardiometaboličkih komplikacija i predgojazna i gojazna djeca tj. da nema bezopasnog suficita u tjelesnoj masi kod djece. Kako je od ukupnog broja djece sa suficitom u tjelesnoj masi neuporedivo najveći procenat predgojaznih, naučno argumentovano ćemo skrenuti pažnju da su oni glavna grupa (ili jednako važna grupa) za intenzivni preventivni i terapijski pristup i urušiti (barem u nekim djelovima naše zemlje) prisutnu dogmu da su u većem riziku od razvoja kardiometaboličkih komplikacija isključivo veoma gojazna djeca

3. Analizom laboratorijskih, antropometrijskih i kliničkih parametara kreiraćemo personalizovani, individualizovani model za procjenu rizika od razvoja kardiometaboličkih komplikacija kod svakog djeteta koje ima suficit u tjelesnoj masi (Z-skor).

4. Postavićemo kliničke, antropometrijske i laboratorijske indikatore za procjenu rizika od razvoja bolesti udruženih sa gojaznošću djece i odraslih i time dati snažan doprinos za efikasniji preventivni pristup medicinskom, javno-zdravstvenom, konačno i ekonomskom problemu, sa kojim se naša zemlja, poput razvijenih zapadnih zemalja, ozbiljno suočava.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Finansiranje nacionalne studije, kao i doktorske disertacije, omogućilo je Ministarstvo nauke Crne Gore u saradnji sa Medicinskim fakultetom u Podgorici. (Ugovor br. 01-1366/2012). Kao neposredni partner u projektu, jedan dio sredstava namijenjen za laboratorijske analize omogućila je JZU Dom zdravlja Podgorica. Dio laboratorijskih analiza urađen je zahvaljujući učešću Centra za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku KCCG i Centra za zdravstvenu ekologiju, Odjeljenja



sanitarne hemije, Instituta za javno zdravlje Crne Gore, bez nadoknade troškova.

Mišljenje i prijedlog komisije

(dati mišljenje i prijedlog)

Nakon javne prezentacije istraživačkog programa kandidatkinje dr Marine Jakšić-Kavarić, koja je održana 9. februara 2017. godine, sa početkom u 11,00 časova na Medicinskom fakultetu u Podgorici, Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze koja je imenovana Odlukom Senata Univerziteta Crne Gore broj 03-3393/2-2016 od 12.01.2017. godine u sastavu:

- prof. dr Mira Samardžić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,
- prof. dr Milica Martinović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,
- doc. dr Snežana Pantović, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, smatra da je tema: „Gojaznost školske djece u Crnoj Gori – patofiziološki, laboratorijski, klinički i preventivni aspekti” aktuelna i podobna za izradu doktorske disertacije, pružajući dodatni uvid u patofiziološki susprst za razvoj gojaznosti u dječijem uzrastu. Kako kandidatkinja dr Marina Jakšić – Kavarić ispunjava potrebne uslove da može da pristupi izradi doktorske disertacije, Komisija sa posebnim zadovoljstvom jednoglasno predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta u Podgorici da prihvati temu „Gojaznost školske djece u Crnoj Gori – patofiziološki, laboratorijski, klinički i preventivni aspekti” za izradu doktorske disertacije.

Predlog izmjene naslova

Stari naslov: Gojaznost školske djece u Crnoj Gori-patofiziološki, laboratorijski, klinički i preventivni aspekti

Predlog izmjene naslova: Oksidativni stres, inflamacija, deficit oligoelemenata i vitamina D kao prediktori za razvoj kardiometaboličkih komplikacija kod predgojazne i gojazne djece u Crnoj Gori

Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora

(titula, ime i prezime, ustanova) /

Planirana odbrana doktorske disertacije

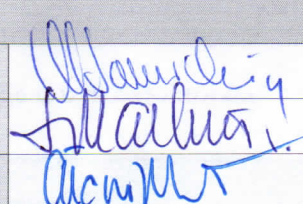

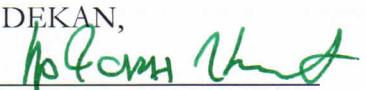
(godina i semestar) 2020

Izdvojeno mišljenje

(popuniti ukoliko neki član komisije ima izdvojeno mišljenje)

Ime i prezime



Napomena		
(popuniti po potrebi) /		
ZAKLJUČAK		
Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija	DA	NE
Tema omogućava izradu originalnog naučno-istraživačkog rada koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije.	DA	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj	DA	NE
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata		
Prof. dr Mira Samardžić, Medicinski fakultet UCG – predsjednik		
Prof. dr Milica Martinović, Medicinski fakultet UCG-mentor		
Doc. dr Snežana Pantović, Medicinski fakultet UCG-član		
U (navesti grad), Podgorici		
(navesti datum)		
20.06.2018.		
		DEKAN, 



PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI TEME I KANDIDATA	
Prof. dr Mira Samardžić, Medicinski fakultet UCG, predsjednik	Da li su poznate i ako da, koje ranije publikacije na temu gojaznosti u našoj zemlji, prije nego je odrađen projekat Medicinskog fakulteta, zbog praćenja trendova iz navedene oblasti
Prof. dr Milica Martinović, Medicinski fakultet UCG, mentor	Kako se prema do danas dostupnim podacima povezuje hipovitaminoza vitamina D3 sa gojaznosti djece i odraslih?
Doc. dr Snežana Pantović, Medicinski fakultet UCG, član	Z-skor, značaj i metodologija u izradi doktorata?
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	/
	/
	/
(Ime i prezime)	/
	/
	/
(Ime i prezime)	/
	/
	/
ZNAČAJNI KOMENTARI	
Velike pohvale na izlaganje kandidata o podobnosti teme doktorata i na sistematičnosti u izlaganju metodologije, koja će se koristiti tokom izrade istog.	

