

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.medf.ucg.ac.me
E-mail: infomedf@ac.me



**MEDICAL
FACULTY**

Address: Krusevac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.medf.ucg.ac.me
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 2312/21-1
Podgorica, 29.11.2019. godine

UNIVERZITET CRNE GORE
ODBORU ZA DOKTORSKE STUDIJE
SENATU

Poštovani,

U prilogu dostavljamo D1 obrazac (ocjena podobnosti doktorske teze i kandidata) sa propratnom dokumentacijom, za kandidata dr med Valentinu Kalinić.

S poštovanjem.

DEKAN,
Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 122/21
Podgorica, 28.11. 2019. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija broj: 08-583 od 26.02.2015. godine Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj dana 28.11.2019. godine, donijelo je

O D L U K U

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu podobnosti teme doktorske disertacije i kandidata dr med Valentine Kalinić, broj:122/4 od 18.10.2019. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „Korelacija parametara insulinske rezistencije, fibroblastnog faktora rasta 21 i adiponektina u bolesnica sa sindromom policističnih ovarijuma“ i kandidata dr med Valentinu Kalinić.
3. Odluka Vijeća i Izvještaj Komisije iz tačke 1, dostavlja se Centru za doktorske studije, na dalju realizaciju.

O B R A Z L O Ž E N J E

Dr med Valentina Kalinić podnijela je prijavu radnog naziva doktorske teze pod nazivom "Korelacija parametara insulinske rezistencije, fibroblastnog faktora rasta 21 i adiponektina u bolesnica sa sindromom policističnih ovarijuma" dana 25.01.2019. godine.

Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 09.07.2019. godine imenovao je Komisiju za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidatkinje dr med Valentine Kalinić u sastavu Prof. dr Snežana Vujošević, Prof. dr Mirjana Šumarac Dumanović i prof. dr Snežana Crnogorac.

Kandidatkinja je pred navedenom Komisijom javno obrazložila ciljeve i očekivane rezultate-istraživački program dana 04.09.2019.godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj: 122/4 od 18.10.2019. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj dana 28.11.2019. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 122/4 od 18.10.2019. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,
Prof. dr Miodrag Radunović, dekan

DOSTAVLJENO:

- Centar za doktorske studije UCG
- Senatu UCG
- a/a

OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Kalinić dr Valentina
Fakultet	Medicinski fakultet Podgorica
Studijski program	Doktorske studije
Broj indeksa	07 / 2011
Podaci o magistarskom radu	Polazna istraživanja odbranila oktobra 2015.g.– Stepen povezanosti nealkoholnog steatohepatitis(NASH) i insulinske rezistencije u razvoju dijabetes melitusa tip 2 mentor Prof .S.Vujosevic Medicinski fakultet Podgorica
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Službeni jezik	Korelacija parametara insulinske rezistencije, fibroblastnog faktora rasta 21 i adiponektina u bolesnica sa sindromom policističnih ovarijuma
Engleski jezik	Correlation of parameters of insulin resistance, Fibroblast growth factor 21 and adiponectin in a patient with polycystic ovary syndrome
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća fakulteta	04.09.2019.g.
Naučna oblast doktorske disertacije	Endokrinologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti (upišite matične fakultete) Medicinski fakultet Podgorica	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKEDISERTACIJE	
(napisati izvještaj) U srijedu dana 04.09.2019.g. u 12h u prostorijama Medicinskog fakulteta u Podgorici ,doktorand Kalinić Valentina je pristupila odbrani doktorske teze : Korelacija parametara insulinske rezistencije, fibroblastnog faktora rasta 21 i adiponektina u bolesnica sa sindromom policističnih ovarijuma, pred tročlanom komisijom: prof .S.Vujošević – predsjednik komisije, prof .S.Crnogorac i Prof .M Šumarac-Dumanović (mentor). U dvadesto-minutnom izlaganju kandidat je predstavila i obrazložila razloge njenog istraživanja, aktuelnost teme – pozicionirala je sindrom policističnih jajnika, kao važan i čest razlog endokrinih (hormonskih), metaboličkih , estetskih i reproduktivnih problema. Kroz izlaganje o sindromu u kome patofiziološki u osnovi leži i insulinska rezistencija , koja je posledica gojaznosti , a masno tkivo ima u sebi aktivne sekretorne ćelije adipocite – čiji	

produkti adipocitokini su mogući potencijalni mehanizam za razrešenje problema terapije u budućnosti PCOS. U pravcu tog se grupi pacijentkinja s PCOS koja bi se tretirala metforminom pored hormonskih, metaboličkih, antropometrijskih parametara određuje i prati : FGF 21 (Fibroblastni factor 21) i adiponektin.

Fibroblastni faktor 21 je novi adipokin kome se pridaje veliki značaj i koji je mogući terapijski potencijal , a uz adiponektin kao jedini protektivni citokin u smanjenju insulinske rezistencije .

Posle izlaganja , član komisije je započela komentar i neke sugestije vezane za plan i metode istraživanja . Obrazlažući poredjenje izmedju kontrolne i grupe koja se izalaže ispitivanu , doktorand je objasnio cilj zadate teme , kao i svrhu samog rada na ovoj temi .Član komisije zbog aktuelnosti teme sugerisao da se tema predloži kao dio naučnih projekata Univerziteta CG i zbog mogućih odgovora koji bi imali naučnu i praktičnu upotrebu

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

(dati ocjenu i obrazloženje)

B1. Obrazloženje teme

Sindrom policističnih ovarijuma (PCOS) je najčešća endokrinopatija kod žena u reproduktivnom periodu, a karakteriše se hroničnom anovulacijom, kliničkim i/ili biohemijskim hiperandrogenizmom i/ili policističnim izgledom jajnika. Učestalost PCOS-a iznosi 15 do 25% i češći je u adolescentkinja (oko 25%). Pacijentkinje se najčešće javljaju ljekaru u drugoj ili trećoj dekadi zbog infertiliteta, hirsutizma i neredovnog ciklusa. Smatra se da svaka 15-ta osoba ženskog pola na svijetu u reproduktivnom periodu ima ovaj sindrom. Insulinska rezistencija predstavlja osnovu metaboličkog sindroma, koji se nalazi i u PCOS, a prati je i povišena produkcija adipocitokina (leptin, adipocitokin rezistin, TNF alfa, IL-6, IL-8, FGF 21).

Fibroblastni faktor rasta 21 (FGF-21) je nedavno otkriveni adipokin koji igra značajnu ulogu u insulinskoj rezistenciji.

Adiponektin je jedini adipocitokin koji ima antiaterogeno i antiinflamatorno dejstvo. Nizak nivo adiponektina igra glavnu ulogu u razvoju insulinske rezistencije, a odgovoran je kako za razvoj metaboličkog sindroma tako i za razvoj PCOS.

Osnovni cilj liječenja ovog sindroma je smanjenje hiperinsulinemije, što se može postići redukcijom tjelesne težine i ljekovima koji povećavaju perifernu insulinsku osjetljivost. Predstavnik bigvanida, metformin smanjuje gastointestinalnu apsorpciju glukoze, stimuliše anaerobnu glikolize, inhibiše glikoneogenezu i stimuliše preuzimanje glukoze od strane perifernih tkiva. Metformin ima pozitivne efekte na PCOS, preko aktivacije AMPK je potentni induktor lučenja FGF21 iz jetre.

B2. Cilj istraživanja

1. Poređenje nivoa insulinske rezistencije, FGF21 i adiponektina između žena sa PCOS i kontrolne grupe
2. Korelacija nivoa insulinske rezistencije, FGF21 i adiponektina sa hormonskim statusom (LH, FSH, SHBG, testosteronom, DHEAS, androstenedionom)
3. Praćenje promena parametara metaboličkog sindroma, promena insulinske rezistencije, FGF21 i adiponektina u grupi žena sa PCOS posle 3 i 6 mjeseci terapije metforminom
4. Korelacija promena parametara metaboličkog sindroma, promena insulinske rezistencije, FGF21 i adiponektina sa hormonskim statusom nastalih tokom terapije metforminom.

B3. Metode i plan istraživanja

Klinička studija će biti prospективna, randomizovana. U studiju će biti uključene bolesnice (70) koje se ispituju u OB BAR, KC CG –endokrinologija, a javile su se zbog neurednih

menstrualnih ciklusa, pojačane maljavosti, akni i ili infertilite, i kod kojih je potvrđena dijagnoza sindroma policističnih jajnika.

Dijagnoza PCOS će biti postavljena na osnovu ESHRE/ASRM kriterijuma koji podrazumijeva da su zadovoljena bilo koja 2 od sledeća 3 navedena: 1) hiperandrogenizam (klinički i ili biohemski), 2) ovulatorna disfunkcija (oligo- ili anovulacija) i 3) morfološki policistično izmenjeni jajnici. Prethodno je potrebno kod ovih ispitanica isključiti druge endokrinološke poremećaje kao što su: hiperprolaktinemija, poremećaji funkcije štitaste žlezde, kongenitalna adrenalna hiperplazija, prevremena insuficijencija jajnika, Kušingov sindrom, akromegalija i androgen sekretujući tumori. Pacijentkinje će dobijati u terapiji metformin 2000 mg, uz preporuku za izmjenu stila života tokom 6 mjeseci.

Kontrolnu grupu ispitanica ce činiti 30 žena bez PCOS (ukupno 100) koje će se pratiti tokom 3 i 6 mjeseci uporedno s grupom koja je pod terapijom.

Kod pacijentkinja koje imaju ciklus 3. dana ciklusa će se uraditi analize, kod onih sa izostankom ciklusa isprovocirat će se ciklus progesteronom i nakon postizanja ciklusa 3.dana odraditi kako laboratorijske analize tako i antropometrijska mjerena. Od antropometrijskih parametara biće određivana tjelesna masa u kg (TM), tjelesna visina u cm (TV), indeks tjelesne mase u kg/m² (ITM), obim struka (OS). Bolesnicama će biti određene sledeće laboratorijske analize: glikemija, insulin, cholesterol, trigliceridi, C reaktivni protein, AST, ALT, GGT, ALP, HOMA index., OGTT test, FGF21 Od hormonskih parametara biće određivani: testosteron DHEAS, androstenedion, SHBG, LH, FSH, SHBG, 17OH progesteron, kortizol, prolaktin, TSH. HOMA-IR index će biti izračunat na osnovu vrijednosti glikemije i insulinemije našte koristeći formulu: HOMA-IR index= insulinemija (mU/l) x glikemija (mmol/l) / 22,5. Analize će biti ponovljene poslije 3 i posle 6 meseci terapije.

B4. Naučni doprinos

Cilj ovog rada je da pruži jasne i najnovije informacije o PCOS-u i njegovoj vezi sa citokinima FGF21 , adiponektinom prema ostalim komponentama metaboličkog sindroma, kao i o uticaju metformina kako na antropometrijske tako i na hormonske analize .

Fibroblast growth factor 21 (FGF21) ima značajnu ulogu u metabolizmu lipida i glukoze Njegovo pracenje u ovom radu kod osoba sa PCOS pomoglo bi da se naglasi terapeutski potencijal FGF21-na PCOS i na njegove metaboličke komponente.

PCOS može imati veliki uticaj na metabolički, kardiovaskularni, reproduktivni status ovih žena kao i njihovu psihološku stabilnost, stoga je važno sindrom prepoznati i tretirati na odgovarajući način

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Sredstva namijenjena za istraživanje su značajna , pa će se kandidat pored samofinansiranja pokušati obezbijediti podršku laboaratorija OB Bar i KC CG, faramaceutskih kuća da obezbijede seriju reagenasa za istraživanje .

Mišljenje i prijedlog komisije

(dati mišljenje i prijedlog)

Komisija je jednoglasno odlučila da je kandidat odbranio doktorsku temu za istraživački rad , i složio se da je tema aktuelna u međunarodnim naučnim krugovima.
Dosadašnji rezultati o novom adipocitokinu FGF21 , nakon ovog rada biće upotpunjeni kako

novim origanlnim idejama u pravcu tretmana PCOS i saznanjem o njemu , kao i uticaju metfomina na FGF 21 u PCOS . Takodje , predlog komisije da rezultati dobijeni mogu poslužiti za publikovanje istraživanja u referentnom naučnom časopisu.

Predlog izmjene naslova

(po potrebi predložiti izmjenu naslova)

Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora

(titula, ime i prezime, ustanova)

Planirana odbrana doktorske disertacije

(godina i semestar)

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.

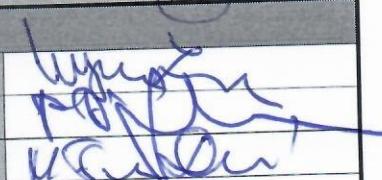
DA NE

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

1.Prof.S .Vujošević predsjednik komisija



2.Prof.Snežana Crnogorac



3.Prof dr Mirjana Sumarac-Dumanovic-mentor



(Titula, ime i prezime, ustanova i država člana komisije)

(Potpis)

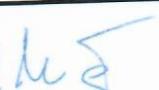
(Titula, ime i prezime, ustanova i država člana komisije)

(Potpis)

U (navesti grad),



(navesti datum)



PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI TEME I KANDIDATA	
(Titula, ime i prezime predsjednika komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	1. Dosadašnja saznanja o značaju FGF21 Prof dr Mirjana Sumarac-Dumanovic
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	

Prim. jeno:	25.01.2019		
Org. jed.	Br. prij.	Prilog	Vrijednost
med	122		Obrazac PD1:Prijavatemedoktorskedisertacije

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Kalinić Valentina
Fakultet	Medicinski fakultet Podgorica
Studijski program	Doktorske studije
Broj indeksa	07/11
Ime i prezime roditelja	Vujović Dimitrije
Datum i mjesto rođenja	14.03.1970.
Adresa prebivališta	Ul.Makedonska A1/7 Bar
Telefon	+38269039068 , +38285319692
E-mail	vkvbar@t-com.me
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<p>Rodjena sam 14.03.1970.g u Baru.Osnovnu i srednju školu završila sam u Baru ,za koju sam nagradjena diplomom „Luča“ 1988.g.</p> <p>1988 .g .upisala sam Medicinski fakultet u Novom Sadu i završila 20.04 .1994. (dužina trajanja 5.godina 6 mjeseci) s proječnom ocjenom (8.17)</p> <p>Specijalizaciju interne medicine upisala sam septembra mjeseca 2001.g na Medicinskom fakultetu a završila 14.jula 2005 .g s odličnim uspjehom.</p> <p>Subspecijalizaciju iz oblasti endokrinologije upisala sam septembra 2006 g. a završila jula 2008 g.</p> <p>Oktobra 2011 godine upisala sam Doktorske studije na Medicinskom fakultetu Podgorica , odbranila uvodna polazna istrazivanja oktobra 2015.g.u Podgorici: Stepen povezanosti nealkoholnog steatohepatitis(NASH) i insulinske rezistencije u razvoju dijabetes melitusa tip 2 mentor Prof .S.Vujosevic</p>
Radno iskustvo	<p>Od maja 1994- maja 1995 .staz u KC Vojvodine , Od jun-jul 1995.DZ Titov Vrbas ,DZ Bar od jula 1995- april 1997 g. Od aprila 1997- decembar 1999.g.- DZ Podgorica ,od decembra 1999- do novembra 2001 DZ BAR , od 2001- do danas Opsta Bolnica Bar kao internista -endokrinolog</p>
Popis radova	<p>(1. Vujović V.Kadović D.Skoković K. ZNAČAJ SISTEMATSKIH PREGLEDA ŠKOLSKE DJECE U OTKRIVANJU DEFORMITETA SKELETA ,Zbornik radova I stručne konferencije opšte medicine Crne gore 1996.g. 2.Kalinić V. Asanović D. Kažić K. SY OVERLAP U SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA, Zbornik radova VII kongres Interne medicine Srbije i Crne Gore 2004; 3.Kalinić V. Vujošević S. ENDOKRINE HIPERTNIZIJE:PRIMARNI ALDOSTERONIZAM , Medicinski zapisi XII kongres društva ljekara Cre Gore 2005;</p>

4. Kalinić V. **RUPTURA KOMORSKOG SEPTUM :KOMPLIKACIJA AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA**, Zbornik sažetaka VIII kongres Interne medicine Srbije I Crne gore 2006;
- 5 . Kalinić V. **HIPERKALIJEMIJA KAO PRVA IZRAZITA MANIFESTACIJA -SY** Schmidt (*Polyglandularne autoimune endokrinopatijske Tip 2)* IX kongres internista 2008 ;
6. Kalinić V., Šumarac M., Vujošević S. **ULOGA METFORMINA U TERAPIJI NASH-A (NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS)**. Prvi kongres endokrinologa Srbije sa medjunarodnim ucescem Beograd 2008. Abstrakt book, P 27.
7. Kalinić V., Vujošević S., Miketić O., Smolović B. **REDUKCIJA TJELESNE MASE I PODIZANJE NIVOA INSULINSKE SENZITIVNOSTI POSREDSTVOM METFORMINA**. XIII Kongres društva ljekara Crne Gore sa medjunarodnim učešćem. Časopis društva ljekara Crne Gore Medicinski Zapisi Supplement 1, ISSN 04197747. Bečići 2009. U 036, strana 27.
8. Kalinić V. Vujošević S. **POJAVA TIREOTOKSIKOZE IZAZVANE AMIODARONOM** , Medicinski glasnik Zlatibor 2014;
9. Kalinic V. **ZNAČAJ KORELACIJE ODNOSA HOMA INDEX A- IR I INDEXA TJELESNE MASE U PACIJENATA SA NEALKOHOLNIM STEATOHEPATITISOM (NASH-OM)** Kongres endokrinologa Srbije sa medjunarodnim ucescem Beograd 2015. Abstrakt book, P 27. 0, 66
10. Kalinic V.Vujosevic S. **ZNAČAJ ORALNOG GLUKOZA TOLERANS TESTA U PACIJENATA S NELAKOHOLNIM STEATOTOHEPATITISOM , KAKO U DIJAGNOZI TAKO I U PROGNOZI OVOG STANJA** Kongres endokrinologa Srbije sa medjunarodnim ucescem Beograd 2016. Abstrakt book, P 27. 0, 6611.Kalinic V. **PRIMARNI ALDOSTERONIZAM I HIPERPARATIREOIDIZAM :SLUČAJNOST ILI VEZA** Kongres endokrinologa Srbije sa medjunarodnim ucescem Beograd 2016. Abstrakt book, P 27. 0, 66
- 12.V.Kalinic ,S .Vucinic.J Markic T.Leskovac **POVEZNOST HASHIMOTO THYREOIDITISA I PRIMARNOG LYMPHOMA ŠTITASTE ŽLIJEZDE -MALT LYMPHOMA** Prva zajedničacka konferencija endokrinoologa Crne Gore I Srbije oktobar 2018 , abstract book-
- 13.Kalinić V.Vučinac S.Mrkić J.Leskovac T. **DA LI JE KLJUČ TERAPIJE REDUKCIJA TJELESNE TEŽINE I SPROVODJENJE FIZIČKE AKTIVNOSTI U NAFLD /NASH-U ?** Kongres endokrinologa Srbije sa medjunarodnim ucescem Beograd 2018.Abstract boo

Koautor :

1. Vujošević S., Kavarić S., Bošković O., Djogo A., Miketić O., Krnjević Dj., Kalinić V., Bakić N. **UČESTALOST MIKROVASKULARNIH KOMPLIKACIJA KOD NOVOOTKRIVENIH DIJABETIČARA TIP 2.** Drugi kongres endokrinologa Srbije sa medjunarodnim ucescem Beograd, 2010. Abstract book, A 46. 0, 25

2. Vujošević S., Kavarić S., Bošković O., Kalinić V. C **REAKTIVNI PROTEIN (CRP) NETRADICIONALNI FAKTOR RIZIKA ZA AKUTNI INFARKT MIOKARDA (AIM) KOD DIJABETIČARA TIP 2 SA I BEZ KARDIOVASKULARNE DIJABETESNE NEUROPATIJE (KDAN) I NEDIJABETIČARA.** XIII Kongres društva ljekara Crne Gore sa medjunarodnim učešćem. Časopis društva ljekara Crne Gore Medicinski Zapisi Supplement 1, ISSN 04197747. Bečići 2009. U 033, strana 25-6.

3. A.Djogo,Lj.Musić,S.Radojičić,E.Čikić,S.Radovanić,V.Kalinić **KORELACIJA RANE MENOPAUZE SA NIVOOM SERUMSKOG HOLESTEROLA I AKUTNIM KORONARNIM SIBDROMOM KOD ZENSKE POPULACIJE .** Zbornik sažetaka IV Kongres endokrinologa Srbije 2014.

NASLOV PREDLOŽENE TEME

Na maternjem jeziku	Korelacija parametara insulinske rezistencije, fibroblastnog faktora rasta 21 i adiponektina u bolesnica sa sindromom policističnih ovarijsa
Na engleskom jeziku	Correlation of insulin resistance parameters, fibroblast growth factor 21 and adiponectin in patients with polycystic ovary syndrome

Obrazloženje teme

Sindrom policističnih ovarijsa (PCOS) je najčešća endokrinopatija kod žena u reproduktivnom periodu a karakteriše se hroničnom anovulacijom, kliničkim i/ili biohemijskim hiperandrogenizmom i/ili policističnim izgledom jajnika (1,2). Učestalost PCOS-a iznosi 15 do 25% i češći je u adolescentkinja (oko 25%). Pacijentkinje se najčešće javljaju ljekaru u drugoj ili trećoj dekadi zbog infertiliteta, hirzutizma i neredovnog ciklusa (3 ,4). Smatra se da svaka 15-ta osoba ženskog pola na svijetu u reproduktivnom periodu ima ovaj sindrom (2).

Insulinska rezistencija predstavlja osnovu metaboličkog sindroma, a na taj način i PCOS, a karakteriše je povišena produkcija adipocitokina (leptin, adipocitokin rezistin, TNF alfa, IL-6, IL-8 , FGF 21 (5,6).

Fibroblastni faktor rasta 21 (FGF 21) je nedavno otkriveni adipokin koji igra značajnu ulogu u insulinskoj rezistenciji (6,7,8).

Adiponektin je jedini adipocitokin koji ima antiaterogeno i antiinflamatorno dejstvo. Nizak nivo adinoponektina igra glavnu ulogu u razvoju insulinske rezistencije, a odgovoran je kako za razvoj metaboličkog sindroma tako i za razvoj PCOS (9).

Osnovni cilj liječenja ovog sindroma je smanjenje hiperinsulinemije, što se može

postići redukcijom tjelesne težine i ljekovima koji povećavaju perifernu insulinsku osjetljivost (10). Predstavnik bigvanida, metformin smanjuje gastointestinalnu apsorpciju glukoze, stimuliše anaerobnu glikolize, inhibiše glikoneogenezu i stimuliše preuzimanje glukoze od strane perifernih tkiva (8,9). Metformin ima pozitivne efekte na PCOS, preko aktivacije AMPK je potentni induktor lučenja FGF21 iz jetre (10).

Pregled dosadašnjih istraživanja

Patofiziološki mehanizam PCOS i dalje nije u potpunosti razjašnjen. Iako je PCOS najčešća endokrinopatija u reproduktivnom dobu, inicijalni poremećaj u PCOS može da se javi još u toku fetalnog intrauterinog života, a njegove posljedice se vide i u postmenopauzalnom periodu (11,12). Najčešće tri teorije o patogenezi PCOS su 1) teorija poremećene steroidogeneze u jajnicima, 2) teorija insulinske rezistencije i 3) teorija hipotalamo-hipofizne osovine (12). Na pojavu PCOS utiče i genetska predispozicija ali istovremeno i egzogeni faktori. Jedan od najvažnijih egzogenih faktora je gojaznost (12,14).

Insulinska rezistencija se definiše kao smanjena sposobnost insulin-a da sproveđe svoje metaboličke aktivnosti, što dovodi do njegove povećane koncentracije u cilju adekvatnog ostvarenja njegovih metaboličkih efekata (3,12), produkcija odgovara odgovoru na opterećenje glukozom ukoliko je funkcija beta ćelija pankreasa očuvana (9). Međutim većina bolesnica sa PCOS ima smanjenu osjetljivost na insulin koja je nezavisna od stepena gojaznosti, a koja utiče na intoleranciju glukoze, distribuciju masnog tkiva i koncentraciju polnih hormona (11). Bolesnice sa PCOS nemaju jasne strukturne poremećaje u insulinskem receptoru (12,3), smanjen broj insulinskih receptora (3,11) ili promjene u vezujućem afinitetu za insulin. To sve ukazuje da je u PCOS mehanizam insulinske rezistencije na postreceptorskom nivou, što je pokazano kod jednog broja bolesnica sa sindromom (4,12). Dalje, mehanizam koji dovodi do fosforilacije serina insulinskog receptora β ostaje nedefinisan, ali se čini da uključuje serin-treonin kinazu vezanu za ekstracelularni deo receptora (14,16) u koji može biti uključen inhibitor serin-treonin fosfataze (16). Insulinska rezistencija kod bolesnica sa PCOS bez fosforilacije serina u insulinskem receptoru β , može uključivati druge postreceptorske defekte, najverovatnije fosforilaciju IRS-1 ili aktivaciju PI3-K (3, 4). Fosforilacija serina fosforilacija IRS-1 može takođe doprinijeti i insulinskoj rezistenciji indukovanoj slobodnim masnim kiselinama (SMK-slobodne masne kiseline) i faktorom nekroze tumora α (TNF α) (4). Povišene koncentracije SMK i TNF α dokazane su kod žena sa PCOS (6, 10).

Insulinska rezistencija kod PCOS je najverovatnije tkivno-specifična, odnosno pokazana je na nivou jetre, mišićnog i masnog tkiva i uzrokovana je mehanizmima na postreceptorskom nivou. Povećan rizik za razvoj tipa 2 dijabetesa u PCOS uzrokovan je insulinskom rezistencijom, disfunkcijom β ćelija, centripetalnom gojaznošću, ranijim gestacionim dijabetesom, kao i postojanjem porodične predispozicije za tip 2 dijabetesa (13). Obzirom da insulin može direktno da stimuliše sekreciju androgena iz ovarijuma dejstvom na P450 citochrom 17- α -hidroksilazu, hiperinsulinemija se smatra za ne-ovarijalni faktor koji potencira efekte LH na proizvodnju androgena u teka ćelijama jajnika (12,15). Insulin takođe inhibira jetrenu sintezu globulina koji nosi polne hormone (SHBG) pa tako raste nivo slobodnog testosterona (16,17). Insulinska rezistencija predstavlja osnovu metaboličkog sindroma, a na taj način i PCOS, a karakteriše je povišena produkcija adipocitokina (leptin, adipocitokin rezistin, TNF alfa, IL-6, IL-8, FGF 21 (11,13)). Tokom protekle decenije, napravljen je ogroman napor da se shvate fiziološke uloge FGF21 i adiponektina u regulisanju metabolizma i da se identificiše mehanizam njihovih farmakoloških efekata za samu insulinsku rezistenciju, a ujedno i za PCOS (8, 18,19, 20).

Adiponektin je citokin kojeg takođe stvaraju adipociti po jedinstvenom regulacionom principu: cirkulišući nivoi adiponektina inverzno korelišu sa količinom masnog tkiva a proporcionalni su stepenu insulinske senzitivnosti. Suprotno od leptina, u gojaznosti pada produkcija adiponektina uslovljena redukcijom ekspresije adiponektinskih gena, ali i hiperinsulinemijom, budući da insulin inhibira oslobađanje adiponektina (16,17). Svoje receptore ima u jetri i mišićima (19).

FGF 21 je pretežno eksprimiran u jetri, pankreasu i u bijelom masnom tkivu (18), skeletnim mišićima i mnogim drugim organima. Ima ključnu ulogu u metabolizmu glukoze i lipida, kao i u energetskom balansu. Koncentracija FGF21 u plazmi se povećava kod pacijenata sa gojaznošću, rezistencijom na insulin i metaboličkim sindromom (8 ,18).

Nedavni nalazi pokazuju da takav porast štiti tkivo od povećane okoline oksidativnog stresa (18 ,20). FGF21 je atipičan član FGF familije koja funkcioniše kao endokrini faktor. Kod gojaznih životinja, visok nivo u plazmi FGF21 nastao bilo farmakološkim ili genetskim pristupima smanjuje tjelesnu težinu, smanjuje hiperglikemiju i hiperlipidemije, smanjuje stepen masne jetre i povećava osetljivost na insulin (18). FGF21 ispoljava svoje plejotropne metaboličke efekte na masno tkivo, jetru, mozak i pankreas. Ekspresija FGF21 je pod kontrolom kako peroksiznom prolifertor-aktivirani receptor gama (PPAR γ) tako i peroksiznom prolifertor-aktiviranim receptorom alfa (PPAR α). (21).

Efekat dejstva FGF 21 može se prepisati podsticanjem i aktiviranjem termogene aktivnosti braon masnog tkiva i braon adipocita u bijeloj masti (8,13). Paradoksalno, međutim, gojaznost kod glodara i ljudi karakteriše visok nivo FGF21 u krvi. Stepen otpornosti na delovanje FGF21 je odgovoran za gojaznost, i u njih su nadjene abnormalno niski nivoi FGF koreceptora b-Klotho, potrebnog za FGF 21 ćelijsko dejstvo u gojaznih ljudi, to jeste rezistencija na FGF21 i pored visokog nivoa (18, 20).

Fibroblastni faktor rasta 21 (FGF21) je plejotropski hormonski protein čije su osobine senzibilizirajuće za insulin pretežno posredovane putem receptorske signalizacije kod adipoznog tkiva (AT). Nedavno je dokazano da FGF21 ima antiinflamatorna svojstva. U međuvremenu, u nekim, ali ne i svim studijama, prijavljena je veza između vežbanja i povećanih nivoa FGF21 u cirkulaciji (8 ,18,20).

Fibroblastni faktor rasta 21 (FGF-21) poboljšava sam metabolizam glukoze i lipida. Međutim, u cirkulaciji bolesnika sa dijabetesom tipa 2 izmereni su povišeni nivoi, što ukazuje na rezistenciju na delovanje tkiva na FGF21. Serumski FGF-21 ima prediktivni značaj i povezan je sa insulinskom rezistencijom, ali njihov medjusobni uticaj kao i veza sa adiponektinom nije u potpunosti poznata (22, 23,24).

Ovim radom pokušava se naći značaj FGF-21 kao i adiponektina - u etiopatogenezi PCOS kao i njihovoj primjeni kao mogućih terapijskih agenasa u rešavanju široke paleta stanja do kojih dovodi insulinska rezistencija.

Cilj istraživanja

1. Poređenje nivoa insulinske rezistencije, FGF21 i adiponektina između žena sa PCOS i kontrolne grupe
2. Korelacija nivoa insulinske rezistencije, FGF21 i adiponektina sa hormonskim statusom (LH, FSH, SHBG, testosteronom, DHEAS, androstenedionom)
3. Praćenje promena parametara metaboličkog sindroma, promena insulinske rezistencije, FGF21 i adiponektina u grupi žena sa PCOS posle 3 i 6 mjeseci terapije metforminom
4. Korelacija promena parametara metaboličkog sindroma, promena insulinske rezistencije, FGF21 i adiponektina sa hormonskim statusom nastalih tokom terapije

metforminom

Materijali, metode i plan istraživanja

Klinička studija će biti prospективna, randomizovana. U studiju će biti uključene bolesnice (70) koje se ispituju u OB BAR, KC CG –endocrinologija, a javile su se zbog neurednih menstrualnih ciklusa, pojačane maljavosti, akni i ili infertilite, i kod kojih je potvrđena dijagnoza sindroma policističnih jajnika.

Dijagnoza PCOS će biti postavljena na osnovu ESHRE/ASRM kriterijuma koji podrazumijeva da su zadovoljena bilo koja 2 od sledeća 3 navedena: 1) hiperandrogenizam (klinički i ili biohemski), 2) ovulatorna disfunkcija (oligo- ili anovulacija) i 3) morfološki policistično izmenjeni jajnici. Prethodno je potrebno kod ovih ispitaniča isključiti druge endocrinološke poremećaje kao što su: hiperprolaktinemija, poremećaji funkcije štitaste žlezde, kongenitalna adrenalna hiperplazija, prevremena insuficijencija jajnika, Kušingov sindrom, akromegalija i androgen sekretujući tumori. Pacijentkinje će dobijati u terapiji metformin XR 2000 mg, uz preporuku za izmjenu stila života tokom 6 mjeseci.

Kontrolnu grupu ispitaniča će činiti 30 žena bez PCOS (ukupno 100) koje će se pratiti tokom 3 i 6 mjeseci uporedno s grupom koja je pod terapijom.

Za kontrolnu grupu biće odabrane pacijentkinje koje nemaju kriterijume za PCOS.

Za kontrolnu grupu biće odabrane pacijentkinje koje nemaju kriterijume za PCOS. Kod pacijentkinja koje imaju ciklus 3. dana ciklusa će se uraditi analize, kod onih sa izostankom ciklusa isprovocirati se ciklus progesteronom i nakon postizanja ciklusa 3. dana odraditi kako laboratorijske analize tako i antropometrijska mjerena. Od antropometrijskih parametara biće određivana tjelesna masa u kg (TM), tjelesna visina u cm (TV), indeks tjelesne mase u kg/m² (ITM), obim struka (OS). Bolesnicama će biti određene sledeće laboratorijske analize: glikemija, insulin, holesterol, trigliceridi, C reaktivni protein, AST, ALT, GGT, ALP, HOMA index, OGTT test, FGF21. Od hormonskih parametara biće određivani: testosteron DHEAS, androstenedion, SHBG, LH, FSH, SHBG, 17OH progesteron, kortizol, prolaktin, TSH. HOMA-IR index će biti izračunat na osnovu vrijednosti glikemije i insulinemije naše koristeći formulu: HOMA-IR index = insulinemija (mU/l) x glikemija (mmol/l) / 22,5. Analize će biti ponovljene poslije 3 i posle 6 meseci terapije.

Statistička obrada podataka

Od metoda deskriptivne statistike koristiće se: aritmetička sredina, medijana, standardna devijacija, apsolutni i relativni brojevi. Normalnost raspodele biće testirana matematičkim i grafičkim metodama. Od metoda analitičke statistike za poređenje razlike između grupe biće korišćeni Studentov T-test, Wilcoxon-ov test sume rangova, X² test, Fisherov test u zavisnosti od tipa podataka. Za ispitivanje povezanosti koristiće se Pirsonov i Spirmanov koeficijent korelacije u zavisnosti od raspodele podataka. Za utvrđivanje značajnih prediktora kontinuiranih varijabli korišćene su najpre univariantna a potom multivariantna linearna regresiona analiza. Statistička značajnost će biti prihvaćena na nivou 0,05. Rezultati će biti prikazani tabelarno i grafički.

Očekivani naučni doprinos

Cilj ovog rada je da pruži jasne i najnovije informacije o PCOS-u i njegovoj vezi sa citokinima FGF21, adiponektinom prema ostalim komponentama metaboličkog sindroma, kao i o uticaju metformina kako na antropometrijske tako i na hormonske analize.

Fibroblast growth factor 21 (FGF21) ima značajnu ulogu u metabolizmu lipida i glukoze (20). Njegovo pracenje u ovom radu kod osoba sa PCOS pomoglo bi da doprinese

razjašnjenju komplikovane etiopatogeneze ovog sindroma kao i uloge insulinske rezistencije posebno na hepatičnom nivou u njegovom nastanku, kao i eventualnom terapeutskom potencijalu FGF21 na PCOS i na njegove metaboličke komponente. PCOS može imati veliki uticaj na metabolički, kardiovaskularni, reproduktivni status ovih žena kao i njihovu psihološku stabilnost, stoga je važno sindrom prepoznati i tretirati na odgovarajući način.

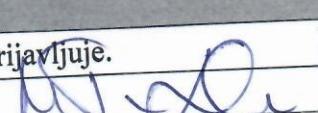
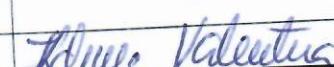
Popis literature

1. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician*. 2016; 94(2):106-13.
2. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007; 370(9588):685-97.
3. Livadas S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome: definitions, phenotypes and diagnostic approach. *Front Horm Res*. 2013; 40:1-21.
4. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group; Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. *Hum Reprod*. 2004; 19:41-47.
5. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012; 97(1):28- 38.e25.
- 6.. Jeon JY, Choi SE, Ha ES, Kim TH, Jung JG, Han SJ, Kim HJ, Kim DJ, Kang Y, Lee 12. Association between insulin resistance and impairment of FGF21 signal transduction in skeletal muscles. *Endocrine*. 2016; 53(1):97-106.
7. Pérez-Martí A, Sandoval V, Marrero PF, Haro D, Relat J Nutritional regulation of fibroblast growth factor 21: from macronutrients to bioactive dietary compounds *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;30(1).pii: /j/hmbci.2017.30.issue-1/hmbci-2016-0034/hmbci-2016-0034.xml. doi: 10.1515/hmbci-2016-0034.
8. Porter JW, Rowles JL 3rd, Fletcher JA, Zidon TM, Winn NC, McCabe LT, Park YM, Perfield JW 2nd, Thyfault JP, Rector RS, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in adipose tissue do not require FGF21. *J Endocrinol*. 2017; 235(2):97-109.
9. Cao H. J Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol*. 2014; 220(2):T47-59.
10. Xie T, Leung PS. Fibroblast growth factor 21: a regulator of metabolic disease and health span. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;313(3): E292-E302.
- 11Jeon JY, Choi SE, Ha ES, Kim TH, Jung JG, Han SJ, Kim HJ, Kim DJ, Kang Y, Lee 12. Association between insulin resistance and impairment of FGF21 signal transduction in skeletal muscles. *Endocrine*. 2016; 53(1):97-106.
12. Mortada R, Williams T. Metabolic Syndrome: Polycystic Ovary Syndrome. *FP Essent*. 2015; 435:30-42
13. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):560-74.
- Giralt M, Gavaldà-Navarro A, Villarroya F Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015; 418(1):66-73.
14. Barber TM, Franks S. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Front Horm Res*. 2013; 40:28-39.

15. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;122(1-3):42-52.
- 16..Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012;33(6): 981-1030.
17. Matsuzaki, Toshiya et al. "Clinical outcome of various metformin treatments for women with polycystic ovary syndrome" *Reprod Med Biol.* 2017;16(2): 179–87.
18. Giralt M, Gavaldà-Navarro A, Villarroya F Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 418(1):66-73.
19. Comim FV, Hardy K, Franks S. Adiponectin and its receptors in the ovary: further evidence for a link between obesity and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *PLoS One.* 2013;8(11):e80416.
20. Gorar S, Culha C, Uc ZA, Dellal FD, Serter R, Aral S, Aral Y. Serum fibroblast growth factor 21 levels in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26 (11):819-26.
21. Fredrick M, Kaushik R., Janet L, Njelekela M et al. Adiposity Is a Key Correlate of Circulating Fibroblast Growth Factor-21 Levels in African Males with or without Type 2 Diabetes Mellitus. *J Obes.* 2018;2018:7461903. doi: 10.1155/2018/7461903.
22. Woo YC, Lee CH, Fong CH, Xu A, Tso AW, Cheung BM Lam KS Serum fibroblast growth factor 21 is a superior biomarker to other adipokines in predicting incident diabetes *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Jan;86(1):37-43.
23. Ong KL, McClelland RL, Allison MA, Kokkinos J, Wu BJ, Barter PJ, Rye KA. Association of elevated circulating fibroblast growth factor 21 levels with prevalent and incident metabolic syndrome: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2018. pii: S0021-9150(18)31430-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.011.
24. Angelyn CYL, Choon HH, King T. Managing polycystic ovary syndrome in primary care. *Singapore Med J.* 2018; 59(11): 567-57

**SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA
PRIJAVOM**

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Mentor	Mirjana Šumarac-Dumanović	
Ko-mentor		
Doktorand	Kalinić Valentina	

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorskudisertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom univerzitetu.

U Podgorici,
(navesti datum)

Ime i prezime doktoranda


MP

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET

Primjeno:	12.07.2019		
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost

med 956/5-1

Na osnovu člana 32 stav 1 tačka 14 Statuta Univerziteta Crne Gore, u vezi sa članom 34 Pravila doktorskih studija, Senat Univerziteta Crne Gore, u postupku razmatranja prijedloga Vijeća Medicinskog fakulteta i na prijedlog Centra za doktorske studije, na sjednici održanoj 09.07.2019. godine, donio je sljedeću

O D L U K U

Imenuje se Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidatkinje mr Valentine Kalinić, u sastavu:

1. Dr Snežana Vujošević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
2. Dr Mirjana Šumarac Dumanović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Dr Snežana Crnogorac, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore

II

Zadatak Komisije je da, u roku od 45 dana od dana javnog izlaganja studenta podnese Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske teze i kandidata.

III

Odluka stupa na snagu danom donošenja.

Broj: 03- 1630/2

Podgorica, 09.07.2019. godine



PREDSJEDNIK SENATA

Prof. dr Danilo Nikolić, rektor

Na osnovu člana 165 stava 1 Zakona o opštem upravnom postupku ("Službeni list RCG", broj 60/03.), člana 115 stava 2 Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni list CG", broj 44/14.) i službene evidencije, a po zahtjevu studenta Kalinić Dimitrije Valentina, izdaje se

UVJERENJE O POLOŽENIM ISPITIMA

Student **Kalinić Dimitrije Valentina**, rođena **14-03-1970** godine u mjestu **Bar**, opština **Bar**, Republika **Crna Gora**, upisana je studijske **2011/2012** godine, u **I** godinu studija, kao student koji se **samofinansira na doktorske akademske studije**, studijski program **MEDICINA**, koji realizuje **MEDICINSKI FAKULTET - Podgorica Univerziteta Crne Gore** u trajanju od **3 (tri)** godine sa obimom **180 ECTS** kredita.

Student je položio ispite iz sljedećih predmeta:

Redni broj	Semestar	Naziv predmeta	Ocjena	Uspjeh	Broj ECTS kredita
1.	1	BIOSTATISTIKA	"A"	(odličan)	10.00
2.	1	MEDICINSKA INFORMATIKA	"A"	(odličan)	10.00
3.	1	METODOLOGIJA NAUČNOG ISTRAŽIVANJA	"A"	(odličan)	10.00
4.	2	OSNOVI ĆELIJSKE BIOLOGIJE	"D"	(zadovoljavajući)	10.00
5.	2	OSNOVI IMUNOLOGIJE	"B"	(vrlo dobar)	10.00
6.	2	POČETNA ISTRAŽIVANJA	"A"	(odličan)	10.00

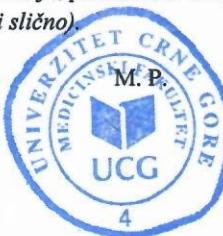
Zaključno sa rednim brojem **6**.

Ostvareni uspjeh u toku dosadašnjih studija je:

- srednja ocjena položenih ispita **"B"** (**9.33**)
- ukupan broj osvojenih ECTS kredita **60.00** ili **100.00%**
- indeks uspjeha **9.33**.

Uvjerenje se izdaje na osnovu službene evidencije, a u svrhu ostvarivanja prava na: (dječji dodatak, porodičnu penziju, invalidski dodatak, zdravstvenu legitimaciju, povlašćenu vožnju za gradski saobraćaj, studentski dom, studentski kredit, stipendiju, regulisanje vojne obaveze i slično).

Broj:
Podgorica, 22.11.2019 godine



SEKRETAR
