

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 3.5 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kopetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG
sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **dr med Sanja Borozan**

2. Tema istraživanja: **«Endokrinopatije kod pacijenata sa celijakijom sa posebnim osvrtom na poremećaje koštanog metabolizma»**

3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:

- **Prof. dr Aneta Bošković**, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednik
- **Prof. dr Brigita Smolović**, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - mentor
- **Prof. dr Snežana Vujošević**, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - komentor
- **Prof. dr Miodrag Radunović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, (član)
- **Prof. dr Mileta Golubović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, (član)

MEDICINSKI FAKULTET
Komisija za doktorske studije

Prof. dr Filip Vukmirović



PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Sanja Borozan
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	22/10
Ime i prezime roditelja	Rade Radoman
Datum i mjesto rođenja	20.04.1984.godine, Podgorica
Adresa prebivališta	Ul.Ivana Vujosevica br 19
Telefon	069157835
E-mail	sanja_radoman@yahoo.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	• Oktobar 2022 - i dalje: Uza specijalizacija endokrinologije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu • Decembar 2014 - Januar 2021: Specijalizacija Interne medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu • 2010 - i dalje: Doktorske studije, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore (položeni svi ispiti sa prve godine) • 2002 - 2009: Doktor medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore (prosječna ocjena 9.67) - Medicinski fakultet, Univerzitet u Udinama, Italija • 1998 – 2002: Gimnazija „Niko Rolovic“ Bar, diploma Luca A • 1990 – 1998: Osnovna skola „Jovan Tomasevic“ Virpazar, diploma Luca A

Radno iskustvo	• Januar 2021 - i dalje: Internista, Odjeljenje endokrinologije, Interna klinika, KCCG • Januar 2022 – Januar 2023: Internista, Ugovor o dopunskom radu, DZ Danilovgrad • Decembar 2014 - Januar 2021: Specijalizant interne medicine, Odjeljenje endokrinologije, Interna klinika, KCCG • 2012–2014: Klinički ljekar, Odjeljenje endokrinologije, Interna klinika, KCCG • 2010–2012: Asistent u nastavi na predmetu Farmakologija sa toksikologijom, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore • 2010–2011: Klinički staž, Institut za Hitnu medicinsku pomoc, Podgorica, Crna Gora
----------------	---

Popis radova	<u>Poglavlja u knjizi:</u> Natasa Duborija Kovacevic i saradnici. Oblici lijekova sa recepturom Podgorica, 2015 N.Duborija Kovacevic, S. Borožan. Cvrsti oblici lijekova; p.99-135 S.Borožan, N.Duborija Kovacevic. Inhalacije; p.143-150; <u>Radovi u indeksiranim casopisima:</u> 1. Emir Muzurović, Stergios Polyzos, Dimitri Mikhailidis, Sanja Borožan, Dušanka Novosel, Oleg Cmiljanić, Nataša Kadić, Christos Mantzoros. Non-alcoholic fatty liver disease in children. Curr Vasc Pharmacol. 2022 Nov 18. doi 10.2174/1570161121666221118155136 2. Muzurović E, Borožan S, Vujošević S, Gurnell M. Thyroid Status and Vascular Risk: An Update. Curr Vasc Pharmacol. 2022;20(6):460-462. doi: 10.2174/1570161120666221004144414 3. Muzurovic Emir, Borožan Sanja. Re: Iglay K, Hannachi H, Engel SS et al. Comorbidities in type 2 diabetes patients with and without atherosclerotic cardiovascular disease: a retrospective database analysis. Curr Med Res Opin. 2021. doi: 10.1080/03007995.2021.189573 4. Brigita Smolovic, Ljiljana Vuckovic, Sanja Borožan, Batric Vukcevic. Nonsteroidal anti- inflammatory drug-induced colopathy: An uncommon cause of positive immunochemical faecal occult blood test in program for screening of colorectal cancer. January 2019. Vojnosanitetski pregled (Military-medical and pharmaceutical review). 5. Sanja Borožan, Ljiljana Vuckovic, Brigita Smolovic. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Colopathy in a Colorectal Cancer Screening Program. October 2018, Medical Principles and Practice. 6. Snežana Vujošević, Nemanja Radojević, Nataša Belada, Nevena Mijajlović, Valentina Kalinić, Sanja Borožan, Sanja Medenica. Cardiovascular diabetic autonomic neuropathy as a risk factor for electrical complications in acute myocardial ischemia. January 2018, Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo 147(00):20-20. 7. S.Vujosevic, S.Borožan, N.Radojevic, S.Aligrudic, D.Bozovic. Relationship between 25- Hydroxyvitamin D and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women with osteoporosis. Med Princ Pract 2014;23:229-233.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Endokrinopatije kod pacijenata sa celijakijom sa posebnim osvrtom na poremećaje kostanog metabolizma
Na engleskom jeziku	Endocrinopathies in celiac disease with special reference to bone metabolism disorders

Obrazloženje teme

Savremeno vidjenje celijakije pomjerilo je fokus sa gastrointestinalnih na sistemske manifestacije bolesti medju kojima su i endokrinopatije. Povezanost celijakije sa mono i poliglandularnim oboljenjima se objasjava zajednickim genetskim determinantama koje su u osnovi automunosti. U studijama, 10-30 % pacijenata sa celijakijom ima pozitivna antitijela na tireoidnu zlijezdu ili pankreas dok zastupljenost celijakije u endokrinoloskim oboljenjima autoimune etiologije iznosi 2-7%. Iako bezglutenska ishrana ne sprecava pojavu glandularne autoimunosti, njeno rano uvođenje moze prevenirati ili odloziti pojavu klinickih manifestacija. Ipak, preporuke za skrining endokrinopatija u celijakiji sadrže brojna otvorena pitanja sto znacajno utice na klinicki rad. Prospektivna studija obuhvatila bi 100 pacijenata sa celijakijom kod kojih bi bio uradjen inicijalni skrining na endokrinopatije, jednogodisnje pracenje i potom reevaluacija. Posebna paznja bila bi posvecena kostanom metabolizmu koji je posljednjih godina u fokusu zbog novih saznanja o mehanizmima poremećaja kostane gustine i znacajnog uticaja na kvalitet zivota pacijenata.

Pregled istraživanja

Celijakija je imunoloski-posredovano, sistemsko oboljenje koje se javlja kod predisponiranih osoba oba pola i karakterise intolerancijom na gluten, protein koji se nalazi u pšenici, raži, ječmu i u tragovima u zobu. Može se razviti u bilo kom životnom dobu. Genetski je determinisana bolest, povezana sa prisustvom HLA-DQ2/DQ81. Epidemiološke studije ukazuju na prevalencu celijakije od 1% koja je u stalnom porastu u poslednjih pet decenija.

Inicijalni dijagnostički test su seroloske analize, antitijela na tkivnu transglutaminazu (TTG At), IgA podtip i antiendomizijalna antitijela (EMA At, na protein crijevnog vezivnog tkiva). Ukoliko se At pokazu pozitivnim, Evropsko udruženje za celijakiju (EScCD) insistira na uzimanju multiplih biopsija sluznice duodenuma pri ezofagogastroduodenoskopiji (EGDS) i histoloskoj potvrdi kao zlatnom standardu. Prema vodiču Američkog udruženja gastroenterohepatologa, ukoliko pacijent nije motivisan ili je biopsija kontraindikovana, dijagnoza vjerovatne celijakije se postavlja na osnovu najmanje 10 puta povišenih TTG IgA At i pozitivnih EMA At.

Morfoloski supstrat, arhitektura mukoze duodenuma, u značajnoj je mjeri narušena imunoloskim procesom, dok u ozbiljnijim slučajevima, promjene zahvataju i distalnije djelove tankog crijeva. Stoga su najčešća prezentacija celijakije gastrointestinalne tegobe u sklopu malapsorpcionog sindroma: dijareja, steatoreja, bol u trbuhu, nadutost i gubitak u tjelesnoj masi (TM). Međutim, u zadnjoj deceniji sve se češće prepoznaju atipične, ekstraintestinalne manifestacije bolesti, koje govore u prilog multisistemskog oboljenja. U tom kontekstu, udruženih oboljenja i/ili komplikacija celijakije, razmatraju se i endokrinološka oboljenja, odnosno endokrinopatije. Kada je u pitanju pedijatrijski uzrast, najčešća je udruženost sa tipom 1 diabetes mellitus-a (T1DM) dok se u adultnom dobu najčešće registruje povezanost sa autoimunim oboljenjima štita, zlijezde, reproduktivnim poremećajima i smanjenjem mineralne gustine (bone mineral density, BMD).

Poremećaji kostane gustine

Poremećaji BMD koji se javljaju kod pacijenata sa celijakijom mogu biti u vidu osteopenije, osteoporoze (OS) ili osteomalacije i tradicionalno se smatra da su u korelaciji sa stepenom kontrole bolesti. U studijama postoje značajne varijacije u detektovanoj prevalenci smanjenja BMD i kreću se u rasponu od 28 do 75% pri dijagnozi, dok taj procenat opada za oko 50% tokom praćenja ukoliko su na striktnoj dijeti. Po objavljenim meta-analizama, OS se detektuje kod 4-20% a osteopenija kod 10-50% muškaraca i premenopauzalnih žena sa celijakijom. U poređenju sa zdravim osobama iste životne dobi, oni imaju 40% veći rizik od nastanka fraktura. Novije studije pokazuju da je gubitak kostane mase kod celijakije kompleksan proces uzrokovan multiplim mehanizmima: malnutricijom i malapsorpcijom vitamina i minerala (prevažno vitamina D i kalcijuma) što uzrokuje porast paratiroidnog hormona (PTH) i pojačanu osteoklastnu aktivnost; direktnom stimulacijom osteoklasta mukoznim i plazmatskim proinflamatornim citokinima (TNF-alfa, IL-1, IL-6); smanjenom sintezom osteoprotegerina; poremećajem polnih hormona.

Osteokalcin (OK) i beta cross laps (BCL) su biohemijski pokazatelji kostanog metabolizma dok je dvoenergetska apsorpciometrija rendgenskih zraka (dual-energy x-ray absorptiometry, DXA) osteodenzitometrija vizuelizaciona metoda za procjenu BMD. Standardno DXA snimanje uključuje mjerenje BMD u regiji lijevog kuka (vrat femura i total) i lumbalne kicme (L1-L4) ali se, po novijim stavovima, savjetuje dodatna evaluacija distalne podlaktice kako bi se povećala senzitivnost. Još uvijek ne postoji konsenzus vezan za DXA skrining kod pacijenata sa celijakijom te isti nije radjen u Crnoj Gori. Neki autori kod adulta preporučuju snimanje ubrzo po postavljanju dijagnoze, do 30-35. godine života. Ukoliko je nalaz uredan, snimanje se ponavlja na svakih 5 godina; ukoliko ne, kontrolna DXA se radi nakon 1-3 godine a potom na 1-2 godine, dok perzistira patološki nalaz.

Koncentracije kalcijuma i vitamina D mogu se normalizovati nakon 1-2 godine striktnog bezglutenskog rezima ishrane (gluten-free diet, GFD). Suplementacija se savjetuje ukoliko se detektuju niske vrijednosti u serumu, snizena BMD ili je rijec o pacijentima koji ne mogu obezbijediti adekvatan unos putem hrane. Kada je u pitanju reverzibilnost poremećaja kostane gustine, porast u BMD iznosio je 5-8% nakon jednogodišnje striktno GFD ali je samo 12% pacijenata u daljem pracenju dostiglo normalnu BMD. Navedeno sugerise multifaktorijalnu i nepotpuno objasnjenu etiologiju poremećaja, pa samim tim i uloga pokazatelja kontrole celijakije u predikciji nivoa BMD jos uvijek nije dovoljno istrazena.

T1DM

Ucestalost celijakije znacajno je veca kod pacijenata sa T1DM u odnosu na opstu populaciju, sa procijenjenom zastupljenoscu izmedju 3 i 10%. T1DM se uglavnom prvi dijagnostifikuje ali je rana detekcija oba oboljenja znacajna u prevenciji komplikacija jer je nadjeno da se retinopatija i neuropatija cesce javljaju kod pacijenata sa neprepoznom celijakijom.

Poremecaji stitaste zlijezde

Autoimuna oboljenja stitaste zlijezde, u prvom redu Hashimoto tiroiditis (HT), javljaju se u 12.9-30.5% pacijenata sa celijakijom. Marker za HT su At na tkivnu peroksidazu (anti TPO At) i/ili At na tireoglobulin (anti Tg At), dok su At na TSH receptor (TRAb) marker Graves-ove bolesti (MG). Moguce objasnjenje za ovu udruzenost je u genetici jer se humani leukocitni antigen (HLA) haplotipi B8 i DR3 cesce sriecu kod pacijenata sa obje bolesti. Autoimuni proces u stitastoj zlijezdi individualno napreduje i jos uvijek nije poznato da li GFD kod pacijenata sa celijakijom znacajnije utice na tu dinamiku.

Reproduktivni poremecaji

Studije ukazuju na negativan uticaj celijakije na fertilitet i ishod trudnoce kod zena reproduktivne dobi, uzrokovan autoimunoscu i malapsorpcijom nutrijenata. Manjak cinka i/ili seleno utice na poremećaj gonadotropne osovine i dovodi do anovulacije i sekundarne amenoreje dok deficit folne kiseline ima negativan uticaj na neuralni razvoj ploda. Vezivanje cirkulisucih TTG At na receptore u placenti moze biti mehanizam komplikacija u trudnoci i dovesti do spontanog pobačaja, prevremenog porođaja ili radjanja bebe sa malom porođajnom tezinom. Ove komplikacije su narocito prisutne kod pacijentkinja koje se ne pridržavaju GFD. Odredjivanje polnih hormona inicijalni su laboratorijski testovi za procjenu reproduktivne funkcije kod pacijenata sa celijakijom.

Osim navedenih oboljenja, i primarna insuficijencija nadbubrega (Addisonova bolest, AD) 11 puta cesce se javlja kod pacijenata sa celijakijom nego u opstoj populaciji bilo izolovano, bilo u sklopu autoimunih poliglandularnih sindroma.

Terapija celijakije

Celijakija se lijeci higijensko-dijetetskim rezimom odnosno striktnom, doivotnom GFD koja dovodi do rezolucije intestinalnih i ekstraintestinalnih simptoma (klinicka remisija), serokonverzije odnosno negativizacije specifičnih TTG IgA At (seroloska remisija) i obnavljanja sluznice (morfoloska remisija). Iako jos uvijek ima otvorenih pitanja, korelacija seroloskih analiza sa stepenom mukoznog ostecenja na histologiji bioptata, omogucava njihovu upotrebu ne samo u skriningu i dijagnozi celijakije, vec i u daljem pracenju odnosno procjeni kontrole bolesti. Perzistentno pozitivna serologija ukazuje na kontinuirano ostecenje sluznice zbog izlozenosti glutenu. Ipak, prediktivna vrijednost seroloskih analiza za razvoj dugorocnih komplikacija celijakije, ukljucujuci i one na kostanom sistemu, nije definitivno utvrdjena.

Adherenca pacijenata kada je u pitanju GFD, u rasponu je od 42 do 91%. Adherenca se procjenjuje na nekoliko nacina: putem standardizovanog upitnika vezanog za GFD (Celiac Dietary Adherence Test, CDAT); mjerenjem detektabilnosti i titra TTG IgA At i histopatoloskom analizom uzetih biopsija sluznice. Studija kanadskih gastroenterohepatologa, pokazala je da najmanje cetvrtina pacijenata sa celijakijom nije pracena u predvidjenim intervalima.

Cilj i hipotezeCiljevi:

1. Sveobuhvatna analiza zastupljenosti i kliničkih implikacija endokrinopatija kod pacijenata sa celijakijom;
2. Evaluacija uticaja nivoa kontrole celijakije na kostani metabolizam
3. Prospektivno, jednogodišnje praćenje pacijenata nakon reedukacije o GFD i procjena dobijenih efekata
4. Donosenje smjernica o skriningu, tretmanu i praćenju endokrinopatija kod pacijenata sa celijakijom uz poseban osvrt na BMD

Hipoteze:

1. Prisustvo udruženih endokrinopatija u skladu je sa očekivanim u populaciji pacijenata sa celijakijom
2. Kod premenopauzalnih žena i muškaraca, serološki markeri kontrole celijakije i patohistološki nalaz sluznice mogu se koristiti u predikciji nivoa BMD
3. Sprovedena reedukacija i postizanje bolje kontrole bolesti, uz adekvatnu supstituciju kalcijuma i vitamina D, dovodi do normalizovanja markera kostanog metabolizma i poboljšanja BMD nakon godinu dana
4. Detektovana serokonverzija rezultira poboljšanjem kvaliteta života pacijenata sa celijakijom

Materijali, metode i plan istraživanja

Planirana prospektivna studija obuhvatice 100 pacijenata sa prethodno dijagnostifikovanom celijakijom putem pozitivnih specifičnih At i/ili biopsijski.

Nakon definisanog predmeta istraživanja (endokrinopatije kod pacijenata sa celijakijom), i gore navedenih ciljeva i hipoteza, u doktorskoj disertaciji bice selektovane **varijable** u istraživanju:

a. Nepromjenjive:

- pol;
- godine života;
- vrijeme proteklo od postavljanja dijagnoze celijakije (u godinama).

b. Promjenjive:

- Antropometrijski parametri (TM, tjelesna visina (TV), indeks tjelesne mase (ITM);
- Laboratorijske analize: kompletna krvna slika sa leukocitnom formulom, glikemija, kreatinin, procijenjena jacin glomerulske filtracije (eGFR), aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), albumin, kalijum, natrijum, folna kiselina, vitamin B12
- Hormonske analize: tireostimulirajući hormon (TSH), slobodni tiroksin (fT4), antitijela na tiroidnu peroksidazu (TPO At), antitijela na tireoglobulin (TgAt), insulin faktor rasta 1 (IGF-1), kortizol, prolaktin (Prl), luteostimulirajući hormon (LH), folikulostimulirajući hormon (FSH), estrogen, testosteron;
- Parametri koštanog metabolizma: ukupni i jonizovani kalcijum, fosfor, PTH, 25-hidroksi vitamin D (25-OHD), alkalna fosfataza (ALP), OK, BCL;
- Serološki markeri: TTG IgA At, TTG At IgG, ukupni IgA
- BMD procijenjena putem DXA osteodenzitometrije;
- Standardizovani upitnik o adherenci pacijanata kada je u pitanju GFD, CDAT;
- Standardizovani bolest- specifični upitnik o kvalitetu života pacijenata sa celijakijom (Celiac Disease-Specific Quality of Life - CDQOL).

Po definisanju varijabli, definiše se i **uzorak** na kome se istražuje prema sljedećim kriterijumima:

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- a. Pacijenti muskog i ženskog pola, stariji od 18 godina;
- b. Premenopauzalne žene (godina menopauze je gornja granica starosne dobi uključenja), muškarci starosne dobi ispod 50 godina.

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- a. Osobe mlađe od 18 godina
- b. Muškarci stariji od 50 godina, postmenopauzalne žene
- c. Trudnice i dojilje
- d. Osobe koje aktuelno dobijaju ili su u posljednjih 6 mjeseci dobijali suprafiziološke doze kortikosteroida, odnosno više od 7.5 mg prednizona dnevno ili ekvivalentne doze ukoliko se radi o drugom preparatu duže od tri nedelje u kontinuitetu
- e. Upotreba antikonvulziva i antikoagulantne terapije
- f. Insuficijencija jetre, hronična bubrezna slabost
- g. Osobe koje konzumiraju više od tri alkoholna pica dnevno

Uzorak je izabran kako bi bio reprezentativan za procjenu nivoa BMD, odnosno kako bi isključio uticaj menopauze kod žena i drugih sistemskih sekundarnih faktora.

Po definisanju varijabli i uzorka, istraživanje se nastavlja inicijalnom obradom uzorka. Svim pacijentima, pri uključivanju u studiju, bice uzeti detaljni anamnestički podaci. Oni obuhvataju podatke usko vezane za celijakiju (simptomi pri postavljanju dijagnoze, postojanje ekstraintestinalnih simptoma, praćenje pacijenata tokom vremena, gastrointestinalne tegobe u posljednjih 6 mjeseci, raniji prelomi) kao i sire podatke od znacaja (za zene podaci o menstrualnim ciklusima i trudnoćama, za muskarce podaci o seksualnoj disfunkciji; podaci o ranijim oboljenjima, operacijama, primjeni lijekova, pusenju i upotrebi alkohola). Zatim bi se odredjivali antropometrijski parametri: TM, TV i ITM. Potom ce se pristupiti anketiranju pacijenata u svrhu procjene adherence za GFD i kvaliteta zivota. Komplikansa pacijenata evaluirace se putem standardizovanog CDAT upitnika koji se sastoji od 7 pitanja i svako nosi 1-5 bodova. Adherenca je losija sto je skoro visi. Kvalitet zivota procjenjivace se popunjavanjem standardizovanog bolest-specifinog upitnika (CDQOL) koji sadrzi 20 izjava o klinicki relevantnim aspektima celijakije (limitiranost povezana sa bolescu, zabrinutost, disforija, neadekvatan tretman) na koje je moguće dati 5 odgovora u domenu od "uopste se ne slazem" do "slazem se u potpunosti". Upitnik se interpretira na nacin da je minimalni skor 20 a maksimalni 100, i veci skor korespondira sa boljim kvalitetom zivota.

Nakon anketiranja, ukljucenim pacijentima uzimace se krv za prethodno navedene biohemijske, hormonske i seroloske analize. Na osnovu bolest-specifinog TTG IgA At, pacijenti ce biti klasifikovani u one sa nemjerljivim At, At u titru povenim do 3 puta, 3-5 puta, 5-10 puta ili vise od 10 puta iznad gornje referentne granice.

Potom ce se pristupiti DXA osteodenzitometriji na Hologic aparatu, odnosno mjerenju BMD u regiji lijevog kuka (ukupni i vrat femura), L1-L4 kicme. Dodatno, radi postizanja sto bolje senzitivnosti u detekciji poremećaja, mjerice se i BMD distalne trecine podlaktice nedominantne ruke. Svim pacijentima koji su prethodno uzimali suplemente kalcijuma, isti ce biti obustavljeni 24 sata prije snimanja. Za premenopauzalne zene i muskarce starosti do 50 godina, rezultati se klasifikuju prema definicije Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) shodno Z-skoru (> -2.0 ili ≤ -2.0 ; broj standardnih devijacija u odnosu na zdravu populaciju istog uzrasta).

U posljednjoj fazi inicijalne obrade, svim pacijentima ce se uraditi EGDS sa uzimanjem 4-6 biopsija sluznice iz proksimalne i distalne trecine duodenuma. Nalaz ce biti upucen patologu koji ce patohistoloski nalaz sluznice klasifikovati u stadijume prema Marsh-Oberhuber klasifikaciji (0, I, II, IIIA, IIIB, IC stadijum). Potom ce biti sprovedena reedukacija o GFD i vaznosti iste u kontroli bolesti.

Po pristizanju sprovedenih analiza i obrade rezultata, pacijenti ce biti kontaktirani radi kontrolnog pregleda na kome ce biti ordinirana suplementacija sa kalcijumom i/ili vitaminom D ukoliko se detektuje deficit istih, uz korekciju ostalih eventualnih hormonskih poremećaja. Potom ce oni biti praceni u narednih godinu dana sa ciljem da se ponovo naprave mjerenja i koreliraju rezultati.

U daljem toku, nakon 6 mjeseci svim pacijentima ce biti ponovljena TTG IgA At kako bi se preko njih procijenila adherence za GHD.

U posljednjoj fazi istrazivanja, nakon 12 mjeseci prospektivnog pracenja, pacijenti ce biti pozvani na drugi kontrolni pregled. Tokom njega, bice uzeti anamnestički podaci o simptomatologiji vezanoj za celijakiju a potom ce se ponoviti popunjavanje upitnika o adherenci za GHD i kvalitetu zivota. Svim pacijentima ce potom biti ponovljene biohemijske, hormonske i seroloske analize uzete na pocetku istrazivanja radi detekcije eventualnih promjena. Kostani metabolizam procjenjivace se preko kostanih markera (OK i BCL) dok ce se DXA osteodenzitometrija ponavljati kod onih pacijenata kod kojih postoje indikacije, zavisno od inicijalnog pregleda (u uvodu je prethodno navedena dinamika DXA pracenja, shodno zvanicnim vodcima). Takodje, kod pacijenata kod kojih i nakon sprovedene reedukacije i jednogodisnjeg pracenja, i dalje budu pozitivna TTG IgA At kao seroloski marker aktivnosti celijakije, ponovice se EGDS sa

uzimanjem biopsija radi isključivanja refraktarnog oblika bolesti.

Završna faza ispitivanja podrazumijeva obradu svih dobijenih podataka, kako inicijalnih, pri uključivanju pacijenata u studiju, tako i izmjerenih varijabli nakon jednogodišnjeg praćenja. Ona će uključiti korištenje parametara deskriptivne statistike, statističkih korelacionih i drugih osnovnih testova i procjenjivanje statističke značajnosti na minimalnom nivou $p < 0.05$.

Očekivani naučni doprinos

Ovim radom će, po prvi put u Crnoj Gori, biti sprovedena sistematska evaluacija pacijenata sa celijakijom, ispitivanje prisustva i praćenje pridruženih endokrinopatija kao i uticaja bolesti i GFD na nivo kostane gustine. Takođe, istraživanjem će biti utvrđena mogućnost koriscenja seroloskih testova kao prediktivnog dijagnostičkog alata za procjenu poremećaja kostanog metabolizma i donesene precizne smjernice za skrining i interdisciplinarno praćenje ovih pacijenata a sve u cilju smanjenja komplikacija i poboljšanja kvaliteta života.

Spisak objavljenih radova kandidata

Radovi u indeksiranim časopisima

1. Emir Muzurović, Stergios Polyzos, Dimitri Mikhailidis, **Sanja Borožan**, Dušanka Novosel, Oleg Cmiljanić, Nataša Kadić, Christos Mantzoros. Non-alcoholic fatty liver disease in children. Curr Vasc Pharmacol. 2022 Nov 18. doi 10.2174/157016112166622118155136
2. Muzurović Emir, **Borožan Sanja**, Vujošević S, Gurnell M. Thyroid Status and Vascular Risk: An Update. Curr Vasc Pharmacol. 2022;20(6):460-462. doi: 10.2174/1570161120666221004144414
3. Muzurovic Emir, **Borožan Sanja**. Re: Iglay K, Hannachi H, Engel SS et al. Comorbidities in type 2 diabetes patients with and without atherosclerotic cardiovascular disease: a retrospective database analysis. Curr Med Res Opin. 2021. DOI: 10.1080/03007995.2021.189573.
4. Brigita Smolovic, Ljiljana Vuckovic, **Sanja Borožan**, Batric Vukcevic. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colopathy: An uncommon cause of positive immunochemical faecal occult blood test in program for screening of colorectal cancer. January 2019. Vojnosanitetski pregled (Military-medical and pharmaceutical review).
5. **Sanja Borožan**, Ljiljana Vuckovic, Brigita Smolovic. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Colopathy in a Colorectal Cancer Screening Program. October 2018, Medical Principles and Practice.
6. Snežana Vujošević, Nemanja Radojević, Nataša Belada, Nevena Mijajlović, Valentina Kalinić, **Sanja Borožan**, Sanja Medenica. Cardiovascular diabetic autonomic neuropathy as a risk factor for electrical complications in acute myocardial ischemia. January 2018, Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo 147(00):20-20.
7. Vujošević Snežana, **Borožan Sanja**, Radojević Nemanja, Aligrudić Svetlana, Božović Dragica. Relationship between 25- Hydroxyvitamin D and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women with osteoporosis. Med Princ Pract 2014;23:229-233.

Radovi izlagani na kongresima

1. **Radoman S**, Duborija- Kovacevic N, Ratkovic M, Sjekloca N, Icevic M. Factors associated with self- medication practice among 3rd year health care students in Montenegro. 6th International Medical students Congress, 14-17th July 2011, Novi Sad, Serbia
2. Sanja Medenica, Snežana Vujošević, Nikola Milasević, Sreten Kavaric, **Sanja Borožan**, Olivera Boskovic, Aleksandar Djogo. Relationship between nutritional status and glycoregulation in newly diagnosed type 2 diabetic patients. 2nd Serbian Congress on Thyroid gland with International Participation, 31st May- 3rd June 2012, Zlatibor, Serbia

3. Olivera Boskovic, **Sanja Borozan**, Snezana Vujosevic, Sreten Kavaric, Aleksandar Djogo, Koviljka Kazic, Sanja Medenica. An extensive precipitation of calcium in subcutaneous tissue in patient with juvenile dermatomyositis. 15th European Congress of Endocrinology (ECE), 27th April- 1st May 2013, Copenhagen, Denmark
4. S.Vujosevic, **S.Borozan**, S.Aligrudic, N.Radojevic, S.Kavaric, K.Kazic, N.Miketic, O.Boskovic, D.Bozovic. Hypovitaminosis D and type 2 Diabetes mellitus in postmenopausal women with osteoporosis. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2- 5 April 2014, Seville, Spain
5. **Borozan S**, Vujosevic S, Juskovic A, Vukicevic V. Charcot neuroarthropathy in patient with type 2 diabetes mellitus- case report. 4th Congress of Endocrinologist of Serbia with International Participation- Belgrade, Serbia, 12-14 th December, 2014
6. Stankovic Z, **Borozan S**, Subaric I. The effect of diabetes mellitus type 2 and clinical characteristics of treatment outcome in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease caused by respiratory infections- 4th Congress of Endocrinologist of Serbia with International Participation- Belgrade, Serbia, 12-14 th December, 2014
7. **Sanja Borozan**, Snezana Vujosevic, Svetlana Aligrudic, Dragica Bozovic, Aleksandar Djogo. Association between menopausal age and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in women with osteoporosis (OS) and hypovitaminosis D. Maturitas, 10th EMAS Congress Abstracts. Vol 81, Issue 1, May 2015
8. **Borozan S**, Stankovic Z, Subaric I. The impact of metformin on lung function in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease. IX Serbian Congress on Diabetes, 15- 18th November 2015, Belgrade, Serbia
9. **Sanja Borozan**, Olivera Boskovic. Cushing's disease management through time- a case report. European Congress of Endocrinology, May 2017.
10. **Sanja Borozan**, Brigita Smolovic, Ljiljana Vuckovic. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Colopathy as Possible Rare Cause of a Positive Immunochemical Faecal Occult Blood Test: A Case Report: 1563. The American Journal of Gastroenterology, October 2017.
11. Damir Muhovic, Brigita Smolovic, Zlata Kovacevic, **Sanja Borozan**. Misdiagnosis of Caroli's Disease: A Case Report: 1289. The American Journal of Gastroenterology, October 2017.
12. Djogo A, Vukovic M, Krnjec Dj, **Borozan S**, Vujovic S. Influence of the level of dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) on the body weight of the climacteric women. 18th World Congress of gynecological endocrinology. 7-10 March 2018, Florence, Italy.
13. **Sanja Borozan**, Snezana Vujosevic, Brigita Smolovic, Djordjije Krnjec. Diabetic ketoacidosis, hypertriglyceridemia and acute pancreatitis- a case report, May 2018 Endocrine Abstracts
14. Snezana Vujosevic, **Sanja Borozan**, Selim Agic, Sanja Vucetic, Djordjije Krnjec, Sreten Kavaric, Olivera Boskovic. Impact of metformin on thyroid-stimulating hormone levels in patients with type 2 diabetes mellitus. 41th Annual Meeting of the European Thyroid Association. September 15-18, 2018, New Castle upon Tyne, UK.
15. **Sanja Borozan**, Snezana Vujosevic, Sreten Kavaric, Olivera Boskovic, Djordjije Krnjec, Elzana Cikiric, Emir Muzurovic, Igor Bjeladinovic, Snezana Radovanic, Rada Sparavalo, Violeta Vukicevic, Suzana Ivanovic, Enisa Pupovic. The effects of metformin monotherapy on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Abstracts (2019) 63 P972 | DOI: 10.1530/endoabs.63.P972
16. Rada Sparavalo, **Sanja Borozan**. A germline ARMC5 mutation in a patient with adrenal adenoma and multiple colonic polyps: a case report Endocrine Abstracts (2019) 63 P83 DOI: 10.1530/endoabs.63.P836
17. Snezana Vujosevic, **Sanja Borozan**, Mira Samardzic, Djordjije Krnjec. Idiopathic short stature in a female patient. Endocrine Abstracts (2019) 63 EP109 | DOI: 10.1530/endoabs.63.EP109

18. Snezana Vujosevic, **Sanja Borožan**, Sreten Kavaric, Olivera Boskovic, Djordjije Krnjivic, Elzana Cikić, Emir Muzurovic, Igor Bjeladinovic, Snezana Radovanic, Rada Sparavalo, Violeta Vukicevic, Suzana Ivanovic, Enisa Pupovic. Comparison of effects of metformin used as a monotherapy or in combination with gliclazide MR on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus Endocrine Abstracts (2019) 63 P577 | DOI: 10.1530/endoabs.63.P577
19. Rada Sparavalo, **Sanja Borožan**. Delayed diagnosis of Cushing's syndrome. Endocrine Abstracts (2020) 70 EP53 | DOI: 10.1530/endoabs.70.EP53
20. **Sanja Borožan**, Rada Sparavalo. Secondary amenorrhea and large uterine myomas in a patient with acromegaly. Endocrine Abstracts (2020) 70 EP284 | DOI: 10.1530/endoabs.70.EP284
21. Rada Sparavalo, **Sanja Borožan**. Delay in diagnosis and clinical course of autoimmune polyglandular syndrome. Endocrine Abstracts (2020) 70 AEP558 | DOI: 10.1530/endoabs.70.AEP558
22. **Borožan Sanja**, Vujosevic Snezana. Corticosteroids: 70 years of balancing between good and bad. May 2021. Endocrine abstracts. DOI: 10.1530/endoabs.73.AEP442
23. **Borožan Sanja**, Sparavalo Rada, Vrbica Sanja. Growth hormone deficiency in hypopituitary male patient with treated Cushing's disease. Endocrine abstracts. May 2021. DOI: 10.1530/endoabs.73.AEP513
24. Sparavalo Rada, **Borožan Sanja**. Primary amenorrhea due to hypogonadotropic hypogonadism. Endocrine abstracts. May 2021. DOI: 10.1530/endoabs.73.AEP605.
25. Muzurovic Emir, **Borožan Sanja**, Vujosevic Snezana. Two types of thyroid cancer in one patient. Endocrine abstracts, May 2022
26. **Borožan Sanja**, Muzurovic Emir, Vujosevic Snezana. Painful fat necrosis as a consequence of insulin application – an unsolvable problem? Endocrine abstracts, May 2022
27. Sparavalo Rada, **Borožan Sanja**. Secondary amenorrhea and uterine myoma in patient with acromegaly. 8th Conference of Serbian Society of Endocrinology. November 30th- December 3rd 2022, Belgrade
28. Sparavalo Rada, **Borožan Sanja**. An interplay between primary hyperparathyroidism, Hashimoto thyroiditis and thyroid cancer. European Congress of Endocrinology Endocrine Abstracts (2023) 90 EP1134 | DOI: 10.1530/endoabs.90.EP1134

Popis literature

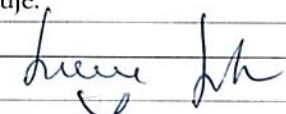
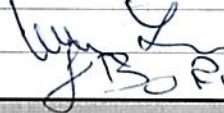
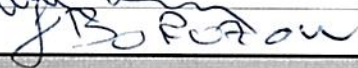
Dat je spisak literature koja je cinila polaznu bazu pri koncipiranju teme i sadrzaja doktorske disertacije.

1. Rubio-Tapia, Alberto MD1; Hill, Ivor D. MD2; Semrad, Carol MD3; Kelly, Ciarán P. MD4; Greer, Katarina B. MD, MS5; Limketkai, Berkeley N. MD, PhD, FACG6; Lebwohl, Benjamin MD, MS7. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 118(1):p 59-76, January 2023. | DOI: 10.14309/ajg.0000000000002075
2. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jun;7(5):583-613.
3. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology.* 2019 Mar;156(4):885-889. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.010.
4. Dipper CR, Maitra S, Thomas R, Lamb CA, McLean-Tooke AP, Ward R, Smith D, Spickett G, Mansfield JC. Anti-tissue transglutaminase antibodies in the follow-up of adult coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug;30(3):236-44. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04039.x.
5. Laurikka P, Kivelä L, Kurppa K, Kaukinen K. Review article: Systemic consequences of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022 Jul;56 Suppl 1(Suppl 1):S64-S72. doi: 10.1111/apt.16912. PMID: 35815828; PMCID: PMC9543231.
6. Khater D. Endocrinopathies in celiac disease: When the endocrinologist sees what is invisible to the gastroenterologist. *Acta Biomed.* 2018 Mar 27;89(1):117-121. doi: 10.23750/abm.v89i1.7119. PMID: 29633735; PMCID: PMC6357610.
7. Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 14;22(38):8472-8479. doi: 10.3748/wjg.v22.i38.8472. PMID: 27784959; PMCID: PMC5064028.
8. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients.* 2018 Jun 25;10(7):814. doi: 10.3390/nu10070814. PMID: 29941778; PMCID: PMC6073228.
9. Al-Toma A, Herman A, Lems WF, Mulder CJJ. The Dietary and Non-Dietary Management of Osteoporosis in Adult-Onset Celiac Disease: Current Status and Practical Guidance. *Nutrients.* 2022 Oct 28;14(21):4554. doi: 10.3390/nu14214554. PMID: 36364816; PMCID: PMC9654202.
10. Ganji A, Moghbeli M, Moradi Y, Babaei N, Baniasad A. Bone Loss Correlated with Parathyroid Hormone Levels in Adult Celiac Patients. *Middle East J Dig Dis.* 2022 Jan;14(1):103-109. doi: 10.34172/mejdd.2022.262. Epub 2022 Jan 30. PMID: 36619734; PMCID: PMC9489322.
11. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients.* 2013 Nov 22;5(11):4786-99. doi: 10.3390/nu5114786. PMID: 24284619; PMCID: PMC3847761.
12. Sayar S, Aykut H, Kaya Ö, et al. Bone mineral density screening and the frequency of osteopenia/osteoporosis in Turkish adult patients with celiac disease. *Turk J Gastroenterol.* 2021;32(7):600-607.
13. Ganji, R., Moghbeli, M., Sadeghi, R. et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in men and premenopausal women with celiac disease: a systematic review. *Nutr J* 18, 9 (2019).
14. Walker MD, Williams J, Lewis SK, Bai JC, Lebwohl B, Green PHR. Measurement of Forearm Bone Density by Dual Energy X-Ray Absorptiometry Increases the Prevalence of Osteoporosis in Men With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;18(1):99-106. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.049. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30981003.
15. Duerksen D, Pinto-Sanchez MI, Anca A, Schnetzler J, Case S, Zelin J, Smallwood A, Turner J, Verdú E, Butzner JD, Rashid M. Management of bone health in patients with celiac disease:

16. Duerksen DR, Lix LM, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Leslie WD. Fracture risk assessment in celiac disease: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2021 Jan;32(1):93-99. doi: 10.1007/s00198-020-05579-7. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32748311; PMCID: PMC7611613.
17. Zanchetta MB, Longobardi V, Costa F, Longarini G, Mazure RM, Moreno ML et al. Impaired Bone Microarchitecture Improves After One Year On Gluten-Free Diet: A Prospective Longitudinal HRpQCT Study in Women With Celiac Disease. *J Bone Miner Res.* 2017 Jan;32(1):135-142. doi: 10.1002/jbmr.2922. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27447366.
18. Arvanitakis K, Siargkas A, Germanidis G, Dagklis T, Tsakiridis I. Adverse pregnancy outcomes in women with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2023 Jan-Feb;36(1):12-24. doi: 10.20524/aog.2022.0764. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36593803; PMCID: PMC9756025.
19. Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L, Bella CD, Crisafulli V, Villanacci V, Baldini V, Bassotti G. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2016 Fall;9(4):241-249. PMID: 27895849; PMCID: PMC5118848.
20. Cakmak E, Karakus S, Demirpence O, Demet Coskun B. Ovarian Reserve Assessment in Celiac Patients of Reproductive Age. *Med Sci Monit.* 2018 Feb 24;24:1152-1157. doi: 10.12659/msm.909033. PMID: 29476685; PMCID: PMC5834915.
21. Dorn SD, Hernandez L, Minaya MT, Morris CB, Hu Y, Leserman J, Lewis S, Lee A, Bangdiwala SI, Green PH, Drossman DA. The development and validation of a new coeliac disease quality of life survey (CD-QOL). *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Mar;31(6):666-75. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04220.x. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20015103.
22. Marsilio I, Canova C, D'Odorico A, Ghisa M, Zingone L, Lorenzon G, Savarino EV, Zingone F. Quality-of-Life Evaluation in Coeliac Patients on a Gluten-Free Diet. *Nutrients.* 2020 Sep 29;12(10):2981. doi: 10.3390/nu12102981. PMID: 33003417; PMCID: PMC7601879.
23. Silvester JA, Rashid M. Long-term management of patients with celiac disease: current practices of gastroenterologists in Canada. *Can J Gastroenterol* 2010;24(8):499-509.
24. Gładys K, Dardzińska J, Guzek M, Adrych K, Małgorzewicz S. Celiac Dietary Adherence Test and Standardized Dietician Evaluation in Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. *Nutrients.* 2020 Jul 31;12(8):2300. doi: 10.3390/nu12082300. PMID: 32751809; PMCID: PMC7468751.
25. Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, Jamma S, Magge S, Cook EF, Schuppan D, Kelly CP. A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 May;7(5):530-6, 536.e1-2. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.032. Epub 2009 Jan 11. PMID: 19268725.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujemo da smo saglasni sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof dr Brigita Smolovic	
Drugi mentor	Prof dr Snezana Vujosevic	
Doktorand	Sanja Borožan	

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici,
8.6.2023.god.

Ime i prezime doktoranda

