

OCJENA PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Miloš Lukić
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	4/18
Podaci o magistarskom radu	/
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Procjena mineralne koštane gustine kod pacijenata sa upalnim bolestima crijeva koji se liječe biološkom terapijom u Crnoj Gori
Na engleskom jeziku	Assessment of Bone Mineral Density in Montenegrin Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Biological Therapy
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	
Naučna oblast doktorske disertacije	Interna medicina, gastroenterohepatologija, patološka fiziologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet u Podgorici	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
Javna odbrana ciljeva, očekivanih rezultata i istraživačkog plana doktorske disertacije na temu "Procjena mineralne koštane gustine kod pacijenata sa upalnim bolestima crijeva koji se liječe biološkom terapijom u Crnoj Gori", održana je dana 18.04.2024. godine sa početkom u 12 h i 15 minuta u Sali za sastanke Medicinskog fakulteta u Podgorici, pred Komisijom u sastavu: 1. Prof. dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta u Podgorici, predsjednik komisije, 2. Prof. dr Brigita Smolović, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta u Podgorici, mentor -član, 3. Prof. dr Milica Martinović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta u Podgorici, komentor – član, 4. Prof. dr Miodrag Radunović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Podgorici, član, 5. Prof. dr Filip Vukmirović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Podgorici, član. Tokom dvadesetominutnog izlaganja kandidat je detaljno obrazložio temu svoje doktorske disertacije. Takođe, prezentovani su najnoviji literaturni podaci vezani za navedenu temu, nakon čega su obrazloženi ciljevi i hipoteze koji će biti predmet provjere tokom izrade doktorske teme. Na kraju, detaljno je prezentovana metodologija i saopšteni očekivani naučni doprinosi, koji bi se dobili izradom ove doktorske teze. Nakon završenog izlaganja, članovi Komisije su dali svoje komentare i sugestije za unapređenje i nastavak rada. Članovi Komisije su dali komentare i sugestije na prijavljenu temu i to: - Potrebno je dodatno homogenizovati ispitivanu grupu u odnosu na raniju dužinu primjene kortikosteroidne terapije kao i kriterijumi isključenja za DXA snimanje u odnosu na skorašnju upotrebu kortikosteroida. - Potrebno je metodološki detaljnije objasniti grupisanje pacijenta u odnosu na dužinu primjene biološke terapije, kako bi se dobili precizniji podaci o uticaju vremena primjene biološke terapije na mineralnu koštanu gustinu. - Dopuniti laboratorijske analize sa specifičnim markerima koštanog metabolizma. Kandidat je prihvatio navedene sugestije i iste uvrstio u novu prijavu teme doktorske disertacije. Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidat dr Miloš Lukić uspješno odbranio istraživački program doktorske disertacije.	

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Upalne bolesti crijeva (engl. IBD – inflammatory bowel disease) su hronična oboljenja nepoznate etiologije, koja se karakterišu fenotipskom i genotipskom raznolikošću, primarno zahvataju crijevni trakt, a imaju relapsno - remitentni karakter. Predominantno pogađaju ljude u razvijenim zemljama.

Nastaju kao interakcija genetske predispozicije, imunoloških i spoljašnjih faktora koji uključuju i mikrobiotu. Termin IBD obuhvata dominantno dvije specifične bolesti i to: ulcerozni kolitis (UC) i Kronovu bolest (CD), a relativno mali broj pacijenata se klasifikuje kao indeterminisani kolitis. Dijagnoza upalnih bolesti crijeva se postavlja na osnovu kliničke slike, laboratorijskih analiza, radioloških i endoskopskih ispitivanja, a potvrđuje patohistološkim nalazom.

Incidencija IBD-a raste u cijelom svijetu u poslednjih nekoliko decenija. Kada govorimo o prevalenci, procjenjuje se da ukupno 0.2% evropske populacije ima dijagnostikovanu upalnu bolest crijeva. Ukupno, procjenjuje se da oko 1.3 miliona ljudi u Evropi ima IBD. U periodu između 1990. i 2017. godine globalna prevalenca upalne bolesti crijeva je porasla sa 79.5 na 84.3 na 100 000 stanovnika. Tačni podaci za našu zemlju nedostaju, jer ne postoji nacionalni registar oboljelih od IBD-a.

Biološka terapija je uvela revoluciju u liječenju pacijenata sa IBD-jem, jer se po prvi put može mijenjati klinički tok bolesti zahvaljujući ovim lijekovima. Zahvaljujući biološkoj terapiji, smanjila se upotreba kortikosteroida kod IBD pacijenata, a samim tim i neželjeni efekti kortikosteroidne terapije. Takođe, potreba za hirurškim intervencijama i hospitalizacijama je manja, a pacijenti se lakše uvode u remisiju koja se duže održava.

Prva primjena biološke terapije je bila 1998. godine u Americi, kada je FDA (Food and Drug Administration) odobrio primjenu anti TNF lijeka (Infliximab). U našoj zemlji, primjena biološke terapije je započela 2008. godine. Prvi lijek koji se primjenjivao je bio takođe anti TNF lijek (Infliximab), nakon toga je počela primjena i Adalimumaba 2012. godine, a 2015. godine i antiintegrina - Vedolizumaba. S obzirom da sve veći broj IBD pacijenata koristi ovu vrstu terapije, a da je riječ o relativno novom vidu liječenja, potrebno je sagledati i eventualne efekte ove terapije i na druge organe i organske sisteme. Takođe, osim za anti TNF terapiju, ne postoje literaturni podaci koji govore o eventualnom uticaju antiintegrinske terapije na mineralnu koštanu gustinu.

Gubitak mineralne koštane gustine može se dijagnostikovati kao osteopenija ili osteoporoza. Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), zlatni standard za postavljanje dijagnoze osteopenije/osteoporoze je mjerenjem koštane gustine dualnom X apsorpcijom (DXA). Osteoporoza je sistemska bolest koštanog sistema, koja se karakteriše smanjenom gustoćom i mikro-arhitekturnim propadanjem koštanog tkiva, sa posljedičnom povećanom sklonošću ka koštanim prelomima. Procjenjuje se da u svijetu postoji više od 200 miliona osoba koje imaju osteoporozu. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, dijagnostički kriterijum za osteoporozu kod postmenopauzalnih žena bila bi vrijednost mineralne koštane gustine manja od 2.5 standardne devijacije (SD) u odnosu na zdrave osobe istog pola, izražene kroz T score (≤ -2.5 SD). Osteopenija se definiše kao vrijednost koštane gustine u opsegu između 1.0 i 2.5 SD izražene preko T scorea (T score - 1.0 do -2.5 SD). Kod pacijentkinja koje su u premenopauzi i muškaraca koji su mlađi od 50 godina, dijagnoza osteoporoze se ne može postaviti samo na osnovu vrijednosti mineralne koštane gustine, a postoje preporuke dva udruženja. ISCD (The International Society for Clinical Densitometry) preporučuje korišćenje Z scorea kod pacijentkinja koje su u periodu premenopauze i muškarce mlađe od 50 godina. Z skor predstavlja odstupanje od koštane gustine zdravih osoba istog pola, godišta i etničke pripadnosti. Mineralna koštana gustina ispod očekivanog opsega za uzrast, izražena preko Z skora, je vrijednost manja od 2 SD (Z score manje od -2.0 SD). Međutim, prema njihovim preporukama, dijagnozu osteoporoze u navednoj grupi pacijenata ne bi trebalo postavljati samo na osnovu vrijednosti osteodenzitometrijskog nalaza, osim ako ne postoje istorija ranijih preloma kostiju na manju traumu ili sekundarni uzrok osteoporoze (bolesti i/ili upotreba lijekova). IOF (International Osteoporosis Foundation) preporučuje vrijednost T skora koja je manja od -2.5 SD na kičmi i/ili kuku kod ove grupe pacijenata ali uz postojanje udruženog hroničnog poremećaja koji utiče na koštanu masu pacijenta (sekundarni uzrok osteoporoze). Takođe, termin osteopenija kod ove grupe pacijenata, ne bi trebao da se koristi na osnovu vrijednosti mineralne koštane gustine.

Kako poslednji objavljeni ciljevi u liječenju IBD, STRIDE-II (Selecting Therapeutic Targets in IBD), kao krajnji cilj ne postavljaju samo uvođenje IBD pacijenata u kliničku remisiju i zacjeljenje sluznice, već i vraćanje visokog procenta kvaliteta života i odsustvo bilo koje vrste invaliditeta povezanog sa IBD-ijem, kvalitet života IBD pacijenata treba biti u fokusu. Da bi se dostigli navedeni ciljevi, jako je bitno razmišljati i o kvalitetu mineralne koštane gustine kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa IBD su u većem riziku da imaju nižu mineralnu koštanu gustinu u poređenju sa opštom populacijom, a takođe imaju i veću stopu preloma kostiju u odnosu na one pacijente koji nemaju IBD. Rizik za frakture kostiju je veći za 40% u poređenju sa opštom populacijom. Prelomi koji se javljaju zbog porozne kosti, utiču značajno na zdravstvene, socijalne, ekonomske i druge aspekte života pacijenata. Dovode do produženih hospitalizacija, dugotrajnije njege, potrebe za operacijama, dodatnim medicinskim tretmanima i ograničenjima u svakodnevnom životu. Niža mineralna koštanu gustina je svakako povezana sa rizikom za prelome kičmenih pršljenova, ali nije jedini faktor kod mladih IBD pacijenata.

Smanjena mineralna koštanu gustina se može shvatiti i kao ekstraintestinalna manifestacija IBD-a ali i kao komplikacija bolesti ili čak komplikacija ordinirane terapije (kortikosteroida), koja zahvata oba pola.

Pretraživanjem literature dobijaju se različiti podaci o učestalosti smanjene mineralne koštane gustine kod IBD pacijenata. Generalno, velike razlike u podacima o prevalenciji osteopenije/osteoporoze među IBD pacijentima se mogu pripisati različitoj populaciji ispitivanih pacijenata, razlici u godinama, dizajnim studija, lokalizaciji bolesti, dužini korišćenja kortikosteroida, navikama pacijenata, itd.

Većina literaturnih podataka ukazuje na veću učestalost osteopenije/osteoporoze među pacijentima koji boluju od CD, u odnosu na UC. Prema BSG konsenzusu (British Society of Gastroenterology Consensus) iz 2019. godine, u prosjeku 35 - 40% pacijenata sa IBD ima osteopeniju, dok u prosjeku 15% pacijenata ima osteoporozu. Meta analiza sprovedena tokom 2020. godine navodi prevalenciju osteoporoze kod IBD pacijenata između 2% - 15%. Studija koja je ispitala mineralnu koštanu gustinu kod novootkrivenih IBD pacijenata, pokazala je prevalenciju osteopenije 24.6% i osteoporoze od 5.4%.

Starije životno doba, pušenje, smanjena fizička aktivnost i postmenopauza, su samo neki od poznatih riziko-faktora za osteoporozu u opštoj populaciji, koji mogu igrati ulogu i kod IBD pacijenata. Poznato je da neke specifične karakteristike same IBD mogu uticati na razvoj niže mineralne koštane gustine i koštanih preloma, a to su: malnutricija, vitamin D deficijencija, crijevna resekcija, korišćenje kortikosteroida, nizak BMI, hronična inflamacija, raniji koštani prelomi, genetski faktori, mikrobiota, interakcija imunološke signalizacije crijeva i kostiju, itd.

Postoji nekoliko preporuka za skrining niske mineralne koštane gustine kod IBD pacijenata. ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) preporuke iz 2023. godine za IBD pacijente koji imaju visok rizik za razvoj osteoporoze, preporučeno je da odrade pregled mineralne koštane gustine (DXA). Prema ovim preporukama, prepoznati faktori rizika su: hronična inflamacija, tretman sa kortikosteroidima, nizak body mass index, CD, pušenje, malapsorpcija vitamina D, K i kalcijuma, malnutricija, nizak stepen fizičke aktivnosti i genetski faktori. Prema BSG konsenzusu iz 2019. godine, osteodenzitometriju je potrebno uraditi pacijentima preko 40 godina sa visokim FRAX skorom (Fracture Risk Assessment Tool) i ukoliko se primjenjuju doze oralnih kortikosteroida duže od 3 mjeseca ili se kurs liječenja ponavlja. Takođe, kod pacijenata koji su mladi od 40 godina i imaju ordinirane preaprate kortikosteroida duže od 3 mjeseca, a imaju multiple faktore rizika za nižu koštanu gustinu (prolongirana upotreba kortikosteroida, nekontrolisana inflamacija, gubitak tjelesne mase, malapsorpcija, upotreba alkohola i cigareta) potrebno je procijeniti mineralnu koštanu gustinu osteodenzitometrijom. Iste preporuke za pacijente preko 70 godina, sa ranije verifikovanim koštanim prelomima nastalim zbog krhosti kostiju, koji uzimaju visoke doze kortikosteroida ili imaju visok FRAX skor predlažu da je potrebno razmotriti da paralelno sa kortikosteroidnom terapijom koriste i bisfosfonate. AGA (American Gastroenterological Association) preporuke preventivne medicine iz 2017. godine sugerišu da skriningu treba podvrgnuti IBD pacijente koji su sa konvencionalnim faktorima rizika za nižu mineralnu koštanu gustinu u vrijeme postavljanja dijagnoze i periodično nakon toga.

I pored zvaničnih preporuka, ipak se malo vodi računa o koštanom statusu kod IBD pacijenata, odnosno adekvatnom skriningu. U prilog tome govore podaci iz šest nezavisnih IBD centara Švajcarske koji dokumentuju stope skrininga između 11% i 62%. Takođe, retrospektivna studija iz Australije je pokazala da su skrining programom za nisku mineralnu koštanu gustinu dostigli obuhvat od samo 43% IBD pacijenata.

Patogeneza gubitka koštane mase kod IBD pacijenata je multifaktorijska, kompleksna i samo dijelom patofiziološki razriješena. Većina naučnika smatra da najveći uticaj ima upotreba kortikosteroida, kao i hronična inflamacija. Nekoliko proinflamatornih citokina, kao što su interleukin 1 (IL - 1), tumor necrosis factor alpha (TNF - α), IL - 6, IL - 11, IL - 15 i IL - 17 imaju povišene serumske koncentracije kod IBD-a i identifikovani su kao stimulatori osteoklastogeneze. Za dodatno razumijevanje patofiziologije ovog procesa mogu pomoći serumski markeri koštanog metabolizma. Podaci govore o značajnoj vezi proinflamatornih citokina i parametara koštane razgradnje kod novootkrivenih i neliječenih pacijenata sa CD kao i o smanjenju parametara koštane izgradnje prilikom upotrebe preparata kortikosteroida. Podaci iz literature sugerišu da anti TNF alfa ima direktni i indirektni uticaj na koštani metabolizam. Blokirajući TNF alfa, kao jednog od glavnih aktivatora osteoklastogeneze i blokatora diferencijacije osteoblasta ali i generalno kontrolišući inflamatorni odgovor u okviru IBD.

Studije su uglavnom pokazale da upotreba bioloških lijekova (u skoro svim studijama je ispitivan uticaj anti TNF lijekova) ima protektivni efekat na mineralnu koštanu gustinu, a naročito ukoliko se kombinuje sa drugim imunomodulatorima, u prvom redu azatrioprinom. U prospektivnoj studiji koja je posmatrala pacijente na anti TNF biološkoj terapiji, došlo je do poboljšanja njihove mineralne koštane gustine, nezavisno od dalje aktivnosti bolesti, čak i primjene kortikosteroidnih lijekova.

Prema dostupnoj i pretraženoj literaturi, još uvijek ne postoje podaci o eventualnom uticaju bioloških lijekova sa drugim mehanizmom djelovanja kod IBD pacijenata, u prvom redu antiintegrina (Vedolizumaba) na mineralnu koštanu gustinu.

U našoj zemlji od bioloških lijekova, za liječenje IBD, u najvećem procentu se primjenjuju TNF alfa blokatori i antiintegrini.

Gubitak mineralne koštane gustine svakako doprinosi dodatnom usložnjavanju zdravstvenog stanja ovih pacijenata i vodi ka većoj sklonosti od koštanih preloma. Nesumljivo dovodi i do smanjenja ukupnog kvaliteta života, smanjujući radnu sposobnost i produktivnost ovih pacijenata i ima negativan uticaj na cjelokupno javno zdravlje. Sve ovo dobija dodatno na značaju kada se zna da ranim dijagnostikovanjem i adekvatnim liječenjem se mogu prevenirati i razvoj i posljedice ove bolesti, a na taj način se i smanjiti opterećenje društva u cjelini.

B2. Cilj i hipoteze

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Odrediti zastupljenost smanjene mineralne koštane gustine kod selektovane grupe pacijenata sa upalnim bolestima crijeva (premenopausalnih žena i muškaraca mladih od 50 godina) koji se liječe biološkim lijekovima u Crnoj Gori.
2. Ispitati eventualnu povezanost pokazatelja metabolizma kalcijuma i parametara zapaljenja sa smanjenom mineralnom koštanom gustoćom kod pacijenata sa upalnim bolestima crijeva koji se liječe biološkim lijekovima u Crnoj Gori.
3. Ispitati eventualnu povezanost stepena fizičke aktivnosti, tjelesne kompozicije (procent masnog i mišićnog tkiva, BMI) sa smanjenom mineralnom koštanom gustoćom kod pacijenata sa upalnim bolestima crijeva koji se liječe biološkim lijekovima u Crnoj Gori.
4. Ispitati eventualnu povezanost fenotipa upalnih bolesti crijeva, prisustva ekstraintestinalnih manifestacija i relapsa bolesti, hirurškog liječenja i primjene lijekova, sa smanjenom mineralnom koštanom gustoćom kod pacijenata sa upalnim bolestima crijeva koji se liječe biološkom terapijom u Crnoj Gori.

Hipoteze ovog istraživanja su:

H01: Postoji značajan procenat pacijenata sa smanjenom mineralnom koštanom gustoćom među IBD pacijentima koji se liječe biološkim lijekovima, a koji nijesu prepoznati i liječeni.

H02: Postoji povezanost između vrijednosti serumskih parametara metabolizma kalcijuma i faktora zapaljenja, navikama pacijenata, kao i karakteristikama tjelesne kompozicije sa smanjenom mineralnom koštanom gustoćom kod IBD pacijenata koji se liječe biološkom terapijom.

H03: Postoji povezanost između dužine trajanja i aktivnosti bolesti, početka u ranijoj životnoj dobi, češćim relapsima, hirurškim intervencijama i ekstraintestinalnim manifestacijama sa smanjenom mineralnom koštanom gustoćom kod IBD pacijenata koji se liječe biološkom terapijom.

Želimo da ispitujući faktore koji doprinose smanjenoj koštanoj gustoći kod pacijenata koji se tretiraju biološkom terapijom, uložimo nove napore, u poboljšanju i prevenciji ovog stanja i daljih mogućih komplikacija.

B3. Metode i plan istraživanja

Planirano istraživanje će biti sprovedeno u Kliničkom centru Crne Gore na uzorku od 100 IBD pacijenata koji se liječe biološkom terapijom. Svim pacijentima je dijagnoza IBD-a postavljena na osnovu međunarodno preporučenih kriterijuma (kliničke slike, laboratorijskih analiza, radiološkog, endoskopskog i patohistološkog nalaza). Uključeni bi bili pacijenti sa teritorije cijele Crne Gore, a s obzirom da primaju biološku terapiju, riječ je o IBD pacijentima koji imaju agresivniji oblik bolesti.

Nakon ispitivanja, pacijenti će na osnovu osteodenzitometrijskog nalaza biti podijeljeni u dvije grupe. Prvu grupu će činiti pacijenti sa sniženom mineralnom koštanom gustoćom (ciljna grupa), a u drugu grupu (kontrolna grupa)

će činiti pacijenti koji imaju normalnu mineralnu koštanu gustinu.

Prije početka izrade doktorske disertacije biće tražena saglasnost Etičkog komiteta Kliničkog centra Crne Gore za sprovođenje istraživanja.

Pacijenti koji ispune kriterijume za ulazak u studiju, prethodno bi detaljno bili obaviješteni (usmeno i u pisanoj formi) o ciljevima studije, naučnom doprinosu, rizicima koje nosi ispitivanje, njihovom pravu da u bilo kom momentu mogu da napuste proces istraživanja. Svi podaci bili bi isključivo korišćeni u naučne svrhe, a lični podaci prikupljeni na taj način da ih niko ne može dovesti u vezu sa ispitanikom. Nakon što prihvate da budu dio istraživanja, pacijenti bi potpisali Pristanak informisanog pacijenta.

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- IBD pacijenti oba pola koji koriste poslednju propisanu biološku terapiju (anti-TNF: Infliximab, Adalimumab i anti-integrine: Vedolizumab) u trajnu najmanje od pola godine
- Pacijenti stariji od 20 godina (žene u premenopauzi i muškarci mlađi od 50 godina)
- Pacijenti koji 3 mjeseca prije DXA snimanja nisu primali preparate kortikosteroida
- Svi pacijenti koji su koristili sistemske kortikosteroidne preparate u maksimalnom trajanju od 6 mjeseci do primjene poslednje biološke terapije

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- Pacijentkinje u postmenopauzalnom periodu, koje planiraju trudnoću ili su u drugom stanju, dojilje
- Muškarci stariji od 50 godina
- Pacijenti koji su nakon uključivanja poslednje biološke terapije imali potrebu za primjenom sistemskih kortikosteroidnih preparata
- Pacijenti koji se liječe od drugih bolesti koje mogu uticati na mineralnu koštanu gustinu
Endokrinološke bolesti: primarni hiperparatiroidizam, šećerna bolest i bolest štitaste žlijezde, Kušingova bolest, pacijenti koji primaju hormonsku terapiju ili imaju primarnu insuficijenciju jajnika
Reumatološke bolesti: reumatoidni artritis i druge vrste hroničnih artritisa, sistemski eritemski lupus, pacijenti sa ranije dijagnostikovanom sniženom mineralnom koštanom gustoćom, inflamatorni procesi na kičmi, kao i oni koji su bili imobilisani duže od 3 mjeseca
Nefrološke bolesti: hronična bubrežna insuficijencije, druge hronične nefrološke bolesti, pacijenti koji su na hroničnom programu hemodijalize
Gastroenterološke bolesti: hronične bolesti jetre, celijakija
Pulmološke bolesti: hronična opstruktivna bolest pluća, intersticijske bolesti pluća
Hematološke bolesti: hematološke maligne bolesti
 Pacijenti koji su liječeni zbog malignih tumora.

Metodologija:

Studija je dizajnirana kao studija presjeka. Nakon završenog osteodenzitometrijskog ispitivanja, svi pacijenti će biti podijeljeni u dvije grupe. Prvu grupu bi sačinjavali pacijenti sa nižom mineralnom koštanom gustoćom ($Z \text{ score} \leq -2.0$), dok bi ostali pacijenti ($Z \text{ score} > -2.0$) činili kontrolnu grupu. Ispitivanje bi se sprovelo u Kabinetu za osteodenzitometriju i Dnevnoj bolnici Interne klinike, a laboratorijske analize u Centralnoj laboratoriji Kliničkog centra Crne Gore.

Na početku ispitivanja, lekar u razgovoru sa pacijentom popunjava upitnik, koji je kreiran isključivo za ovo istraživanje radi uniformnog dobijanja standardnih anamnestički i socio-epidemioloških podataka. Taj upitnik bi služio za prikupljenje demografskih podataka kao što su: pol, godište, mjesto boravka, nivo obrazovanja, bračni i ekonomski status, porodično opterećenje za razvoj smanjene mineralne koštane gustine i prisustva koštanih preloma. Za pacijentkinje bi se dobio podatak o broju trudnoća i porođajima, karakteristikama menstrualnog ciklusa (redovnosti i eventualnim dužim izostancima menstrualnih ciklusa, menarhi). Prikupili bi se podaci o dojenju (da li su dojili svoju djecu i ukupnom broju mjeseci u procesu dojenja), kao i eventualnom korišćenju lijekova za kontracepciju. Fenotip IBD bolesti bi bio određen korišćenjem Montrealove klasifikacije. Prikupili bi se i podaci o dužini trajanja IBD bolesti u mjesecima, početku bolesti (prije ili nakon 30-te godine života), broju hospitalizacija i hirurških intervencija koje su povezane sa osnovnim oboljenjem, kao i o broju relapsa bolesti. Dobile bi se i informacije o vrsti i broju ekstraintestinalnih manifestacija bolesti.

Podaci o vrsti biološke terapije koju pacijent trenutno koristi, dužini njene primjene i potrebom za optimizacijom iste izraženom u mjesecima (povećanjem doze u odnosu na tjelesnu težinu pacijenta ili češćim režimom primjene) bi se popunjavali na osnovu ankete i uvidom u medicinsku dokumentaciju pacijenta. Mineralna koštana gustina će se posmatrati i u odnosu na dužinu primjene poslednje biološke terapije (< 2 godine primjene ili ≥ 2 godine primjene).

Prikupljali bi se i podaci o korišćenju drugih (nebioloških) lijekova i dužini njihove primjene za liječenje IBD-a (Azatioprin, Metotrexat, Mesalazin).

Koristeći validirane upitnike dobili bi se podaci o navikama pacijenta (konzumaciji alkohola i kofeina, fizičkoj aktivnosti, pušenju). Za procjenu fizičke aktivnosti koristiće se (Međunarodni upitnik o fizičkoj aktivnosti – IPAQ), konzumaciju kofeina (Coffeine Consumption Questionnaire - Revised), korišćenje alkohola (AUDIT - Alcohol use disorders identification test) i pušenju (Upitnik o pušačkom statusu). Za procjenu kvaliteta života biće korišćen IBD Questionnaire Quality of life. Klinička aktivnost bolesti bi se procjenjivala upotrebom upitnika: Harvey – Bradshaw index za aktivnost Kronove bolesti i parcijalni Mayo score za aktivnost ulceroznog kolitisa. Pacijentima bi se procjenjivao endoskopski skor aktivnosti bolesti (Endoskopski Mayo score za ulcerozni kolitis i The Simple Endoscopic Score for Crohn Disease (SES-CD)), na osnovu poslednjeg endoskopskog pregleda koji bi bio u rasponu najduže 3 mjeseca prije ili nakon DXA ispitivanja.

Nakon popunjavanja upitnika, pacijentima bi se uzorkovala krv našte, u dvije epruvete iz kubitalne vene. Odmah po uzorkovanju, krv bi se centrifugirala na 3000 obrtaja/min, a dobijeni serum bi se rasporedio u četiri alikvota od po 1 ml i zamrznuo u deep freezer-u. Nakon sakupljanja svih uzoraka iz dobijenih seruma bi se određivale sve planirane laboratorijske analize.

U planu je određivanje laboratorijskih parametara za procjenu metabolizma kalcijuma (ukupni kalcijum, jonizovani kalcijum, parathormon (PTH), vitamin D), kao i biohemijskih parametara koštanog metabolizma (osteokalcin i beta cross laps). Određivaće se i aktivnost alkalne fosfataze i koncentracija fosfora i magnezijuma u serumu. Pacijentima će biti odrađeni i biomarkeri inflamacije – hsCRP i fekalni kalprotektin koji su surogat - zamjenski markeri za kolonoskopiju. Određivaće se kompletna krvna slika, jutarnja glikemija, ukupni holesterol, trigliceridi, HDL i LDL.

Potom bi se pristupilo mjerenju tjelesne visine, tjelesne mase, obima struka i kuka, a svakom pacijentu bi bio određen body mass index (BMI). Tjelesna težina će biti mjerena na digitalnoj vagi u laganoj odjeći, sa tačnošću 0.1 kg. Tjelesna visina će biti mjerena pomoću stadiometra sa tačnošću od ± 0.1 cm.

Nakon toga pacijentima bi bio odrađen osteodenzitometrijski pregled. Snimanje bi bilo odrađeno na Hologic aparatu. Nakon čega bi se dobili podaci za mineralnu koštanu gustinu lumbalnih kičmenih pršljenova (L1-L4), kao i vrata kuka i kuka ukupno. Podaci bi bili prikazani kao apsolutna vrijednost - BMD (Bone Mineral Density) izražen u g/cm^2 , a takode i preko Z scorea, odnosno odstupanja u vidu SD.

U istom aktu, procjenjivala bi se i tjelesna kompozicija pacijenta. Odredila bi se bezmasna tjelesna masa (u gramima i procentualno) i masa masnog tkiva (u gramima i procentualno).

Nakon prikupljenih podataka, isti bi se unosili u Excel program, a potom i statistički obrađivali korišćenjem adekvatnog statističkog softvera.

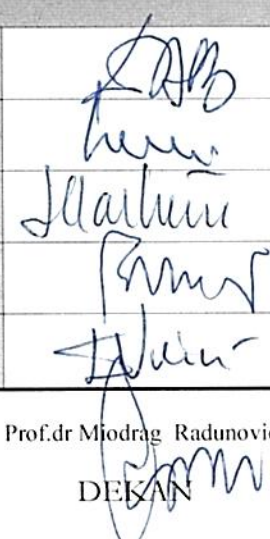
B4. Naučni doprinos

Ispitivanje mineralne koštane gustine kod pacijenata sa upalnim bolestima crijeva koji se liječe biološkom terapijom, na način koji je planiran, činilo bi prvo istraživanje ovog tipa u našoj zemlji. Dodatan doprinos daje činjenica da bi bili uključeni svi IBD pacijenti koji se tretiraju biološkom terapijom sa teritorije cijele Crne Gore. Očekuje se da dobijeni rezultati omoguće dodatno bolje sagledavanje faktora koji dovode do samjenja mineralne koštane gustine u grupi IBD pacijenata koji koriste biološku terapiju, što će pomoći boljem, kvalitetnijem i sveobuhvatnijem praćenju ovih pacijenata, za šta za sada postoji malo objavljenih i dokumentovanih podataka u ovoj grupi pacijenata. Prikupljeni i analizirani laboratorijski i klinički parametri, kao i njihova povezanost ukazaće na mogućnost njihovog korišćenja kao prediktivnog alata za raniju selekciju IBD pacijenata sa smanjenom mineralnom koštanom gustoćom. Na ovaj način skratilo bi se vrijeme početka liječenja i prevencije, a samim tim postigao bolji kvalitet života, čime bi se smanjili troškovi liječenja, a time i nepovoljni efekti na javno zdravlje. Ovo istraživanje će poslužiti kao preduslov za dalja istaživanja na ovu temu i generisati podatke koji će biti osnov za pisanje nacionalnih smjernica koje se tiču procjene mineralne koštane gustine kod ove grupe pacijenata.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Planirano je da istraživanje bude sprovedeno u Kliničkom centru Crne Gore: Kabinetu za osteodenzitometriju, Dnevnoj bolnici Interne klinike i Centralnoj laboratoriji Kliničkog centra Crne Gore. DXA snimanje je potrebno sprovediti u selektovanoj grupi pacijenata, prema vodičima dobre kliničke prakse. Laboratorijske analize koje su planirane se određuju kod pacijenata sa IBD u okviru adekvatne dijagnostike i praćenja. Na način na koje je planirano istraživanje neće zahtijevati dodatna finansijska sredstva.

Mišljenje i prijedlog komisije
Nakon uvida u dostavljenu dokumentaciju, izlaganja kandidata i diskusije, Komisija je zaključila da: 1. Predložena tema doktorske disertacije odgovara nivou doktorskih studija 2. Izloženi ciljevi i postavljene hipoteze su jasno definisani 3. Plan istraživanja doktorske teze je dobro osmišljen, metodologija istraživanja je precizno objašnjena 4. Tema doktorske disertacije ima prepoznatljiv naučni doprinos Na osnovu gore navedenog, Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre kandidatu nastavak istraživačkog rada na doktorskoj disertaciji.
Komisija je saglasna sa predloženim naslovom teme doktorske disertacije.
Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora
/
Planirana odbrana doktorske disertacije
Do kraja studijske 2024/2025
Izdvojeno mišljenje

Napomena		
/		
ZAKLJUČAK		
Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija.	DA	NE
Tema je originalan naučno-istraživački rad 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 i dokaže hipoteze.	DA	NE
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata		
Prof. dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora, predsjednica komisije		
Prof. dr Brigita Smolović, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora, prvi mentor - član		
Prof. dr Milica Martinović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora, komentor - član		
Prof. dr Miodrag Radunović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora, član		
Prof. dr Filip Vukmirović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora, član		
U Podgorici, 23.4.2024.god.		Prof.dr Miodrag Radunović DEKAN
MP		

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof.dr Filip Vukmirović	1. Da li je moguće uvrstiti tačan način podjele ispitivanih pacijenata prema dužini upotrebe biološke terapije, kako bi se uporedili pacijenti prema dužini primjene i eventualnog uticaja na koštanu gustinu?
Prof.dr Aneta Bošković	1. Da li je moguće tačno odrediti na koji način će biti selektovani pacijenti prema prethodnoj dužini upotrebe kortikosteoidne terapije?
	2. Da li je moguće proširiti laboratorijske pretrage uvrštavanjem u analize nekih specifičnih markera, kao npr. markera koštanog metabolizma?
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(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	