

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 Isidora Rubežić Lukić**
2. Tema istraživanja: **«Novi model za procjenu biološke starosti, multimorbiditeta i sindroma krhkosti analizom fotografija očnog dna»**
3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:
 - **Prof. dr Aneta Bošković**, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik
 - **Prof. dr Nataša Popović**, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, mentor
 - **Prof. dr Antoaneta Adžić Zečević**, vanredna profesorica 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 med. Isidora Rubežić Lukić
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	1/20
Ime i prezime roditelja	Predrag Rubežić
Datum i mjesto rođenja	19.07.1994. godine, Podgorica
Adresa prebivališta	Ul. Baku 3, 81 000, Podgorica
Telefon	067-655-229
E-mail	isidora.r@ucg.ac.me
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	- April 2022 - i dalje: Specijalizacija iz oblasti interne medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu - Oktobar 2020 - i dalje: Doktorske studije, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore (položeni svi ispiti sa prve godine) 2013 - 2019: Doktor medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore (prosječna ocjena 10.0) 2009 - 2013: Gimnazija „Slobodan Škerović“ Podgorica, diploma Luča A 2001 - 2009: Osnovna škola „Pavle Rovinski“ Podgorica, diploma Luča A Druge značajne edukacije: - Januar 2023 - i dalje: Stručno usavršavanje iz oblasti intenzivne njege internističkih pacijenata, Univerzitska bolnica Šarite, Berlin, Njemačka - Jun 2022: Stručno usavršavanje iz oblasti interne medicine, Medicinski institut Open (Open Medical Institute), Salzburg, Austrija
Radno iskustvo	- April 2022 - i dalje: Ljekar na specijalizaciji iz oblasti interne medicine, Centar za hematologiju, Interna klinika, KCCG - Maj 2020 - april 2022: Klinički ljekar, Centar za hematologiju, Interna klinika, KCCG - Oktobar 2019 - i dalje: Saradnik u nastavi na predmetu Medicinska fiziologija, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore - Jul 2019 – mart 2020: Ljekar na stažu, Dom zdravlja Podgorica

Popis radova	Radovi objavljeni u naučnim časopisima od internacionalnog značaja: 1. Rubežić, I., Radunović, M., Babić, D., Popović, T., & Popović, N. (2024). Fractal characteristics of retinal microvascular network in alzheimer's disease and colon cancer in automatically segmented fundus images from the UK biobank database. <i>IFMBE Proceedings</i>, 49–56. https://doi.org/10.1007/978-3-031-49062-0_6 Prezentacije na konferencijama: 1. Žarić, E., Rubežić, I., Đurović, M., Stojanović, A., Đurđić, D., Muminović, S. (2023, June 09-11). <i>Splenomegaly as Diagnostic Challenge: Case Report</i>, I International Congress of Gastroenterohepatologists of Montenegro, Budva, Montenegro. 2. Žarić, E., Smolović, B., Rubežić, I., Stojanović, A. (2023, June 09-11). <i>Immune Thrombocytopenic Purpura Associated with Ulcerative Colitis</i>, I International Congress of Gastroenterohepatologists of Montenegro, Budva, Montenegro. 3. Žarić, E., Rubežić, I., Muminović, S., Đurović, M., Miketić, I., Šaban, J., Đurđić, D. (2022, October 06-09 2022). <i>Histiocytic Sarcoma - a Rare Malignant Tumour: Case Report</i>, 5th Congress of Serbian Hematologists with international participation, Novi Sad, Serbia. 4. Žarić, E., Rubežić, I., Šaban, J., Đurović, M., Muminović, S. (2022, December 07-08). <i>Acquired Haemophilia A Treatment Approach: Case Report</i>, 4th International Congress on Rare Diseases, Vienna, Austria 5. Đapić, J., Duborija-Kovačević, N., Šahmanović, B., Popović, M., Rubežić, I.: Drug shortages in Three Randomly Selected Public Pharmacies in Montenegro, 15th International Biomedical Croatian Student Summit, April 09-12 2019, Zagreb, Croatia. 6. Rubežić, I., Đapić, J., Golubović, M. (2019, April 09-12). Non Small Cell Lung Cancer Incidence by Age and Histological Types Distribution, 15th International Biomedical Croatian Student Summit, Zagreb, Croatia. Naučnoistraživački projekti: 1. Februar 2020 - i dalje: Projekat RECOGNISED - Retinalna i kognitivna disfunkcija u tipu 2 šećerne bolesti, finasiran od strane Evropske komisije u okviru Horizont 2020 programa. 2. Januar 2024. godine – i dalje: Projekat AI-AGE - Vještačka inteligencija u identifikaciji novih neivazivnih biomarkera starenja, finansiran od strane Ministarstva nauke i tehnološkog razvoja Crne Gore.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Novi model za procjenu biološke starosti, multimorbiditeta i sindroma krhkosti analizom fotografija očnog dna

Na engleskom jeziku	A new model for assessment of biological age, multimorbidity and frailty through analysis of retinal fundus photographs
Obrazloženje teme	
Starenje je ključni faktor rizika za nastanak oboljenja starijeg životnog doba i sindroma krhkosti. Prisustvo multimorbiditeta i/ili krhkosti povećava vjerovatnoću loših zdravstvenih ishoda poput češćih hospitalizacija i smrti, ali i utiče na individualni odabir terapijskog pristupa u mnogim situacijama (1,2). Postojeće metode za procjenu multimorbiditeta i statusa krhkosti dugo traju i mogu biti invazivne. Imajući u vidu povezanost starenja, oboljenja starijeg životnog doba i sindroma krhkosti, promjene retine oka kao potencijalni novi marker biološke starosti bi istovremeno mogao da bude marker krhkosti i multimorbiditeta (3). U ovoj studiji planiramo da primjenom vještačke inteligencije procijenimo biološku starost ispitanika na osnovu fotografija ocnog dna dostupnih u bazi UK biobanke, a zatim je koreliramo sa brojem oboljenja starijeg doba i prisustvom ili odsustvom fenotipa krhkosti. UK biobanka je javno dostupna baza podataka koja sadrži zdravstvene podatke od oko 500,000 dobrovoljaca iz Velike Britanije starosti između 40 i 69 godina (4).	
Pregled istraživanja	
1. Starenje i markeri biološke starosti Starenje predstavlja primarni faktor rizika za nastanak sindroma krhkosti (eng. frailty) i oboljenja starijeg životnog doba (eng. age-related diseases) poput šećerne bolesti, kardiovaskularnih, neurodegenerativnih i malignih bolesti. Razlog leži u patogenetskim mehanizmima koji su često zajednički za sve ove procese (5). Kako ne starimo svi istom brzinom govorimo o konceptu biološke i hronološke starosti (6). Pojedine osobe će razviti neku od hroničnih bolesti i/ili sindrom krhkosti u ranijem životnom dobi od ostalih. Takvi pojedinci ispoljavaju fenotip ubrzanog starenja, to jest stariji „biološki “ u poređenju sa svojim „kalendarskim uzrastom“. Da li će pojedinac podleći procesu ubrzanog starenja ili ne, zavisi od njegove genetske osnove, ali i stila života i interakcije sa faktorima okoline. Sa starenjem svjetske populacije istraživanje usmjereno na otkriće markera biološke starosti doživljava ekspanziju. Prema definiciji Američkog saveza za istraživanje starenja, adekvatan marker biološkog uzrasta mora da korelira sa kalendarskim uzrastom, da predviđa stopu starenja i identifikuje osobe koje ubrzano stare, ne smije da odražava uticaj određene bolesti, mora biti neinvazivan, pristupačan i primjenjiv na različite biološke vrste (7). Do sada su istraženi različiti markeri biološke starosti poput dužine telomera, metilacije DNK i različitih krvnih parametara i njihovih kombinacija. Većina ovih markera podrazumijeva invazivan pristup i iziskuje velike troškove (8). Retina se pokazala kao potencijalno koristan biomarker biološke starosti. Jednostavan i neinvazivan pristup nervnom i vaskularnom tkivu retine pruža dragocjen uvid u naše zdravlje. Retina i mozak imaju zajedničko embriološko porijeklo i nervno tkivo retine ispoljava iste patološke promjene kao i mozak u neurodegenerativnim bolestima (9), dok retinalna mikrovaskulatura odražava stanje mikrocirkulacije na sistemskom nivou (10, 11). 2. Retina i hronične bolesti starijeg životnog doba Brojna istraživanja su ukazala na korelaciju između promjena u morfologiji retine, starenja i	

povećanog rizika za različite hronične bolesti starijeg životnog doba. Ove promjene se javljaju u zdravom starenju, ali su izraženije u prisustvu hroničnih bolesti starijeg doba. Na primjer, očekivano je da se kompleksnost retinalne mikrovaskulature redukuje sa godinama. Međutim, kod osoba sa hroničnim bolestima starijeg doba redukovanje mikrovaskularne mreže je brže u odnosu na njihove zdrave vršnjake (12). Većina do danas objavljenih studija proučava značaj na ovaj način procijenjene biološke starosti i njenu asociranost sa pojedinačnim bolestima. Do sada nije istraživana povezanost retinalne starosti sa multimorbiditetom. Longitudinalna istraživanja su pokazala da se prosječan broj hroničnih bolesti prisutnih kod osobe povećava eksponencijalno sa starenjem i da pojedinci sa već prisutnim jednim hroničnim oboljenjem imaju veći rizik od razvoja drugih hroničnih stanja to jest multimorbiditeta u poređenju sa zdravim osobama (13). Na primjer, dijagnoza dijabetes melitusa kod pacijenta povećava rizik za kardiovaskularne događaje, ali i za nastanak kognitivne disfunkcije i demencije (14). Postoji, dakle, kontinuum starenja koji od subkliničke disregulacije homeostatskih mehanizama vodi preko nastanka jedne hronične bolesti do multimorbiditeta (15). Različita oboljenja starijeg životnog doba nisu isključivo rezultat nezavisnih, specifičnih patofizioloških procesa, već često isti proces, kao što je na primjer hronična inflamacija, utiče na razvoj mnogih naizgled nepovezanih stanja, od kardiovaskularnih bolesti do dijabetesa, demencije i kancera (16).

3. Retina i sindrom krhkosti

Iako se fenomen ubrzanog starenja, u kliničkom smislu, često manifestuje sindromom krhkosti, studije koje proučavaju korelaciju između sindroma krhkosti i promjena retine su rijetke. Studija presjeka radena na starijim osobama u Koreji ukazala je na korelaciju između sindroma krhkosti i abnormalnosti u retinalnoj mikrovaskularnoj mreži (17). Krhkost je stanje smanjene fiziološke rezerve koje rezultira povećanom vulnerabilnošću odnosno podložnošću različitim stresorima (2). U pitanju je multidimenzionalni gerijatrijski sindrom čija incidenca eksponencijalno raste sa starenjem. U velikom broju slučajeva je povezan sa hroničnim bolestima i multimorbiditetom, ali nije određen, niti uslovljen bilo kojim pojedinačnim oboljenjem (18).

U literaturi su opisane različite skale za procjenu sindroma krhkosti. Jedna od najšire upotrebljivanih alatki za identifikaciju ovog sindroma je Frajdin fizički fenotip krhkosti. Frajd i saradnici su razvili pet kriterijuma za definisanje krhkosti: nenamjeran gubitak u tjelesnoj težini, spor hod, osjećaj iscrpljenosti, nizak nivo fizičke aktivnosti i slabost stiska šake (2). Osobe koje ispunjavaju tri ili više od ovih kriterijuma klasifikuju se kao krhke, dok jedan ili dva ispunjena kriterijuma definišu stadijum predkrhkosti. Krhke osobe imaju povećan rizik od loših zdravstvenih ishoda: rizik za padove, nesposobnost za obavljanje svakodnevnih aktivnosti, rizik za hospitalizaciju i smrt (2). Osim toga, status krhkosti ima prognostički potencijal i može biti od pomoći u donošenju odluka o terapijskom pristupu. Razlikovanje krhkih starijih osoba od onih koje to nisu omogućava da se za svakog pacijenta individualno procijene koristi i rizici pojedinih intervencija. Sa druge strane, ne uzimanje u obzir statusa krhkosti potencijalno izlaže pacijente intervencijama koje bi im mogle naškoditi.

4. Metode vještačke inteligencije u identifikaciji novih retinalnih biomarkera biološke starosti

Pored pristupa koji proučava korelaciju pojedinačnih parametara retinalne morfologije sa različitim kliničkim entitetima, u posljednje vrijeme sve je veći broj studija u kojima se retina, odnosno fotografije očnog dna, analiziraju metodama vještačke inteligencije. Upotreba vještačke inteligencije u analizi fotografija očnog dna ima višestruke prednosti. Ona omogućava detekciju promjena koje ljudsko oko nije u stanju da uoči i ne zahtijeva visoko obučene pojedince. Takođe, ovakav pristup nije ograničen na unaprijed određene retinalne karakteristike koje ljekari smatraju relevantnim i omogućava otkrivanje novih retinalnih regiona i karakteristika od značaja. Osim toga, metod može biti dizajniran tako da detektuje markere ubrzanog starenja umjesto

usmjerenosti na specifične bolesti (19).

Tako su Zhu i saradnici razvili AI model predviđanja starosti na osnovu fotografija očnog dna sa srednjom apsolutnom greškom od 3.55 godina u odnosu na hronološki uzrast, što je veća ili slična preciznost u odnosu na druge biomarkere starenja (20). Biološka starost procijenjena na osnovu retine označena je kao retinalna starost, a razlika između retinalne i hronološke starosti retinalna starosna razlika (eng. retinal age gap). Istraživanja su pokazala da što je veća retinalna starosna razlika (retinal age gap), to je veći rizik od smrti, ali i razvoja oboljenja starijeg doba poput Parkinsonove bolesti, kardiovaskularnih oboljenja, moždanog udara i metaboličkog sindroma (21-23). U studiji Nusinovic i autora razvijen je algoritam dubokog učenja koji na osnovu fotografija očnog dna predviđa vjerovatnoću da je osoba starija od 65 godina. U istoj studiji, ispitanici su podijeljeni u četiri grupe prema procijenjenoj retinalnoj starosti. Oni u biološki najstarijoj grupu imali su, odnosu na biološki najmlađu grupu, za 67 procenata veći rizik od smrti, za 39 posto veći rizik kardiovaskularnih događaja i za 18 procenata veći rizik od kancera u narednih deset godina (3).

5. Zaključak

Isti biološki procesi koji pokreću starenje, uzrokuju i najčešće bolesti starijeg životnog doba i dovode do sindroma krhkosti. Kako se većina tih patofizioloških procesa reflektuje i na našem očnom dnu ima smisla procjenjivati biološku dob na osnovu fotografija retine i ispitivati asociranost retinalne starosti sa oboljenjima starijeg životnog doba i sindromom krhkosti, što je u planu ove studije.

Ciljevi i hipoteze

Ciljevi:

1. Procijeniti prevalencu multimorbiditeta i sindroma krhkosti u Crnoj Gori klasičnim metodama i napraviti komparaciju sa populacijom Velike Britanije.
2. Metodama vještačke inteligencije na osnovu slika očnog dna procijeniti biološku starost ispitanika iz Velike Britanije i ispitati njenu korelaciju sa multimorbiditetom i fenotipom krhkosti.
3. Identifikovati ključne morfološke strukture retine za procjenu biološke starosti.

Hipoteze:

1. Prevalencu multimorbiditeta i sindroma krhkosti u Crnoj Gori i Velikoj Britaniji su u korelaciji.
2. Analizom slika očnog dna metodama vještačke inteligencije moguće je identifikovati osobe koje ubrzano stare.
3. Ubrzano starenje je povezano sa povećanim rizikom za prisustvo multimorbiditeta i sindroma krhkosti.

Materijali, metode i plan istraživanja

Ovo istraživanje je dio naučnoistraživačkog projekta „Vještačka inteligencija u identifikaciji novih neinvazivnih biomarkera starenja (AI-AGE)“ finansiranog od strane Ministarstva nauke i tehnološkog razvoja u trajanju od 01.2024. - 12.2027. godine. Istraživanje predviđa 5 etapa. Etapa 1 je PROSPEKTIVNOG, a etape 2-5 RETROSPEKTIVNOG karaktera:

1. Procjena stanja u vezi sa multimorbiditetom i sindromom krhkosti kod stanovništva u Crnoj Gori

Planiramo regrutaciju minimum 100 ispitanika starosti od 40 do 69 godina u Domu zdravlja glavnog grada. Koristićemo standardne upitnike i testove za procjenu prisustva hroničnih oboljenja i krhkosti (detaljno opisani u tekstu ispod). Cilj istraživanja je uporediti populacije Velike Britanije i Crne Gore u pogledu multimorbiditeta i statusa krhkosti, uzimajući u obzir razlike u ekonomskom razvoju i očekivanom trajanju života (80.7 godina u UK, 76.3 u Crnoj Gori) (24).

Evidentiraćemo i sljedeće zdravstvene i demografske podatke: starost, pol, rasa, pušački status, indeks tjelesne mase, vrijednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, vrijednost glukoze i HbA1C. S obzirom na asociranost procesa hronične inflamacije i ubrzanog starenja, evidentiraćemo i vrijednosti C reaktivnog proteina (CRP) i sistemskog imunoinflamatornog indeksa ($SH = T \times N/L$, gdje je broj trombocita (T), neutrofila (N) i limfocita (L) po litru krvi (17, 25).

Prijava za dobijanje odobrenja od nadležne Etičke komisije je predata 11.04.2024. godine.

2. Formiranje baze pacijenata sa kvalitetnim fotografijama očnog dna

Fotografije očnog dna su sakupljene od ispitanika iz UK biobanke. Ova baza podataka sadrži zdravstvene i druge relevantne podatke za 500,000 ispitanika iz Velike Britanije, starosti između 40 i 69 godina. Podaci su prikupljeni od 2006. do 2010. godine u više evaluacionih centara (4). Prikupljanje podataka u okviru UK biobanke sprovedeno je u skladu s principima Helsinške deklaracije i odobreno je od strane odgovarajućeg etičkog odbora. Svi učesnici su dali informisani pristanak da učestvuju u studiji. Podaci su globalno dostupni istraživačima u oblasti zdravlja uz prethodno dobijanje odobrenja od UK biobanke. Naš tim je u novembru 2022. godine dobio dozvolu i naš inicijalni projekat je registrovan pod brojem 92804 (26).

Prikupljeno je 68,151 pari fotografija očnog dna u boji, snimljenih korišćenjem TOPCON 3D OCT 1000 Mk2 kamere sa vidnim poljem od 45°, centrirane da se obuhvate optički disk i makula. Fotografije su sačuvane u PNG formatu sa dimenzijama 2048 × 1536 piksela (27).

Planiramo da koristimo fotografiju jednog oka od svakog ispitanika. Fotografije nezadovoljavajućeg kvaliteta će biti isključene iz dalje analize. Kvalitet dijagnostičkih retinalnih fotografija se standardno procjenjuje na osnovu 3 kriterijuma: 1) treća generacija grananja krvnih sudova oko makule treba da bude vidljiva da bi se slika smatrala kvalitetnom, 2) fotografija ne smije da sadrži zone poremećenog osvjetljenja ili boje, kao ni zamućenja i zone slabog kontrasta, 3) makula treba da bude udaljena najmanje 2 optička diska od ivice slike, a optički disk i arkada gornjih i donjih temporalnih krvnih sudova treba da budu vidljivi (28).

U prethodnim studijama u okviru UK biobanke između 12 i 30% ispitanika nije imalo fotografije bar jednog oka koje su ispunjavale kriterijume za dalju analizu, pa sličan udio očekujemo i u našem istraživanju (20, 29).

3. Određivanje prisustva udruženih komorbiditeta starijeg životnog doba i sindroma krhkosti kod ispitanika iz UK biobanke identifikovanih u prethodnom koraku

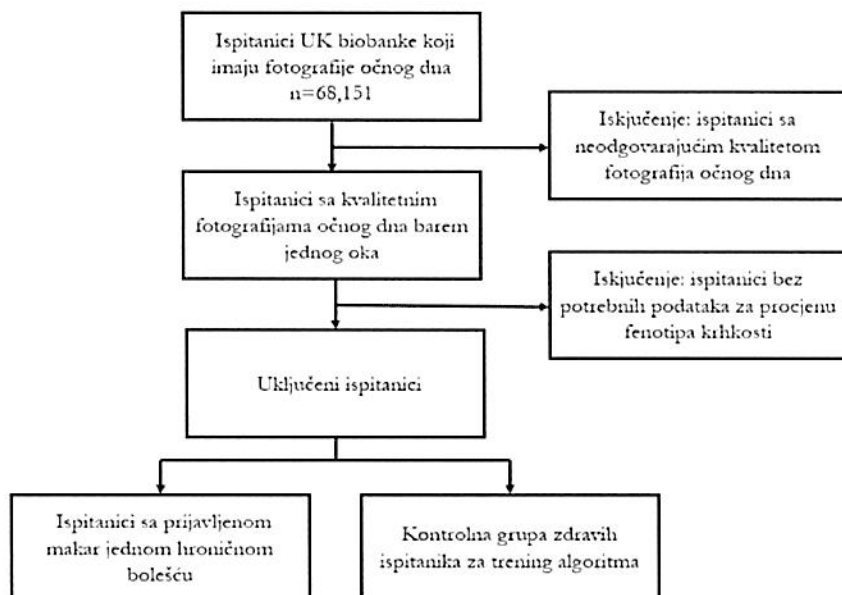
Za selektovane učesnike sa kvalitetnim retinalnim fotografijama će, u daljem toku, biti određen fenotip krhkosti i prisustvo oboljenja starijeg doba.

U studiju će biti uključeni:

1. ispitanici koji imaju fotografiju očnog dna bar jednog oka zadovoljavajućeg kvaliteta
2. ispitanici sa anamnestički prijavljenom makar jednom hroničnom bolešću
3. ispitanici bez anamnestički prijavljenih prethodnih oboljenja (zdravi) za kontrolnu grupu i trening algoritma
4. ispitanici koji imaju dostupne sve podatke potrebne za procjenu fenotipa krhkosti

Iz studije će, biti isključeni:

1. ispitanici koji nemaju kvalitetne fotografije očnog dna bar jednog oka
2. ispitanici koji nemaju sve podatke neophodne za procjenu fenotipa krhkosti



Slika 1. Proces selekcije ispitanika za uključivanje u studiju

Ispitancima će biti pridruženi podaci o sljedećim hroničnim oboljenjima: hipertenzija, dijabetes, koronarna bolest (istorija infarkta miokarda ili angine), istorija moždanog udara, kancer, demencija i Parkinsonova bolest. Ispitanik ima hipertenziju ukoliko prijavljuje datu dijagnozu ili korišćenje antihipertenzivnih lijekova ili ukoliko je tokom fizikalnog pregleda izmjeren sistolni pritisak ≥ 140 mmHg, odnosno dijastolni pritisak ≥ 90 mmHg. Dijabetesom se smatra prijavljivanje oboljenja ili upotrebe nekih od lijekova za šećernu bolest ili izmjerena vrijednost glikoziliranog hemoglobina HbA1C u periodu od 3 mjeseca prije pregleda $\geq 6.5\%$. Ostala oboljenja (koronarna bolest, istorija moždanog udara, kancer, demencija i Parkinsonova bolest) će biti pridružena na osnovu podataka referisanih u ličnoj anamnezi kroz upitnik/intervju. Uzimaće se u obzir tri globalno najčešće maligne bolesti: karcinom dojke, debelog crijeva i pluća kod žena, odnosno karcinom pluća, prostate i debelog crijeva kod muškaraca (30).

Odabrana oboljenja su usko povezana sa starenjem. Takođe, za sve njih (izuzev kancera) u velikoj mjeri postoji ustanovljena asociranost sa promjenama na očnom dnu (9-11).

Za procjenu sindroma krhkosti korišćemo Frajdin fenotip krhkosti koji podrazumijeva 5 komponenti (Tabela 1). Stavke Frajdinog skora prilagodili smo dostupnim podacima u UK biobanci (18). Sve komponente su definisane kroz intervju, osim snage stiska šaka koja je mjerena pomoću ručnog dinamometra. Mjerenja su zabilježena za desnu i lijevu ruku, a u analizi je korišćena veća od ove dvije vrijednosti.

Gubitak težine	Pitanje: „Da je bilo promjene u težini tokom posljednje godine?“ Odgovor: „Da, izgubljena težina“ se smatra ispunjenim kriterijumom
Iscipljenost	Pitanje: "Koliko često ste se osjećali umorno ili bez energije u poslednjih dvije nedjelje?" Odgovor: „Više od pola dana ili gotovo svaki dan“ se smatra ispunjenim kriterijumom
Brzina hoda	Subjektivno referisan tempo hodanja Odgovor: „Spor tempo“ se smatra ispunjenim kriterijumom
Fizička aktivnost	Pitanje o vrsti i učestalosti fizičke aktivnosti tokom posljednje četiri nedjelje Odgovor: „Bez aktivnosti ili lagana aktivnost jednom nedjeljno“ se smatra ispunjenim kriterijumom
Slabost	Niska snaga stiska ruke, koristeći cut-off vrijednosti prilagođene polu i indeksu tjelesne mase

Tabela 1. Kriterijumi za procjenu fenotipa krhkosti kod ispitanika u bazi UK biobanke

I pacijentima iz Velike Britanije biće dodatno evidentirani isti zdravstveni i demografski podaci kao i pacijentima iz Crne Gore.

3. Automatska analiza slika očnog dna korišćenjem algoritma koji je generisan upotrebom vještačke inteligencije u cilju procjene biološke starosti i identifikacije pacijenata sa ubrzanim starenjem

Inženjerski tim naučnoistraživačkog projekta AI-AGE će generisati algoritam za procjenu starosti na osnovu fotografija očnog dna upotrebom vještačke inteligencije. S obzirom da, prema definiciji, kod normalnog starenja biološka dob treba da korelira sa hronološkom dobi, algoritam će biti treniran na slikama zdravih ispitanika. U planu je da 80% retinalnih fotografija tog skupa bude korišteno za treniranje algoritma, a 20% za njegovu validaciju. Setovi koji će biti upotrijebljeni za treniranje odnosno validaciju biće nasumično odabrani. Da bi smo imali uvid na osnovu kojih regiona ili karakteristika retine algoritam donosi odluku biće izradene i takozvane „mape značajnosti“.

Potom, će konstruisani algoritam biti korišten za procjenu biološke starosti ispitanika uključenih u našu studiju i identifikaciju onih koji ispoljavaju ubrzano starenje.

4. Statistička obrada podataka

Procjena veličine uzorka će biti zasnovana na veličini uzorka koji je korišćen u studijama sličnom problematikom (20,29). Za poređenje srednjih vrijednosti demografskih i zdravstvenih karakteristika crnogorske i UK populacije biće korišćen T-test za kontinuirane, a Chi-square test

za kategoričke varijable koje imaju normalnu distribuciju. Medijan i neparametrijski testovi će biti korišćeni za varijable koje nemaju normalnu distribuciju. Specifičnost i senzitivnost nove metode za procjenu biološke starosti ispitanika biće određene upotrebom Receiver Operator Characteristic (ROC) analize. Zavisnost između multimorbiditeta i biološke starosti, kao i sindroma fragilnosti i biološke starosti biće analizirana pomoću Analysis of Variance (ANOVA), testova linearne regresije. Rezultati sa $p < 0.05$ će se smatrati statistički značajnim.

Očekivani naučni doprinos

- Procjena prevalencije multimorbiditeta i sindroma krhkosti kod stanovnika Crne Gore starosti 40-69 godina.
- Identifikacija retine kao novog, neinvazivnog markera biološke starosti, multimorbiditeta i sindroma krhkosti.
- Rana detekcija ubrzanog starenja i uvođenje geroprotektivnih intervencija.
- Lako izvodljiv skrining sindroma krhkosti i multimorbiditeta može pomoći u prognozi ili donošenju terapijskih odluka u medicini.
- Identifikacija potencijalno novih morfoloških struktura retina relevantnih za procjenu biološke starosti.

Spisak objavljenih radova kandidata

Radovi objavljeni u naučnim časopisima od internacionalnog značaja:

1. Rubežić, I., Radunović, M., Babić, D., Popović, T., & Popović, N. (2024). Fractal characteristics of retinal microvascular network in alzheimer's disease and colon cancer in automatically segmented fundus images from the UK biobank database. *IFMBE Proceedings*, 49–56. https://doi.org/10.1007/978-3-031-49062-0_6

Prezentacije na konferencijama:

1. Žarić, E., Rubežić, I., Đurović, M., Stojanović, A., Đurđić, D., Muminović, S. (2023, June 09-11). *Splenomegaly as Diagnostic Challenge: Case Report*, I International Congress of Gastroenterohepatologists of Montenegro, Budva, Montenegro.
2. Žarić, E., Smolović, B., Rubežić, I., Stojanović, A. (2023, June 09-11). *Immune Thrombocytopenic Purpura Associated with Ulcerative Colitis*, I International Congress of Gastroenterohepatologists of Montenegro, Budva, Montenegro.
3. Žarić, E., Rubežić, I., Muminović, S., Đurović, M., Miketić, I., Šaban, J., Đurđić, D. (2022, October 06-09 2022). *Histiocytic Sarcoma - a Rare Malignant Tumour: Case Report*, 5th Congress of Serbian Hematologists with international participation, Novi Sad, Serbia.
4. Žarić, E., Rubežić, I., Šaban, J., Đurović, M., Muminović, S. (2022, December 07-08). *Acquired Haemophilia A Treatment Approach: Case Report*, 4th International Congress on Rare Diseases, Vienna, Austria
5. Đapić, J., Duborija-Kovačević, N., Šahmanović, B., Popović, M., Rubežić, I.: Drug shortages in Three Randomly Selected Public Pharmacies in Montenegro, 15th International Biomedical Croatian Student Summit, April 09-12 2019, Zagreb, Croatia.
6. Rubežić, I., Đapić, J., Golubović, M. (2019, April 09-12). Non Small Cell Lung Cancer Incidence by Age and Histological Types Distribution, 15th International Biomedical Croatian Student Summit, Zagreb, Croatia.

Popis literature

1. Menotti, A., Mulder, I., Nissinen, A., Giampaoli, S., Feskens, E. J. M., & Kromhout, D. (2001). Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(7), 680–686. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00368-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00368-1)

2. Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3). <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
3. Nusinovići, S., Rim, T. H., Yu, M., Lee, G., Tham, Y.-C., Cheung, N., Chong, C. C., Da Soh, Z., Thakur, S., Lee, C. J., Sabanayagam, C., Lee, B. K., Park, S., Kim, S. S., Kim, H. C., Wong, T.-Y., & Cheng, C.-Y. (2022). Retinal photograph-based deep learning predicts biological age, and stratifies morbidity and mortality risk. *Age and Ageing*, 51(4). <https://doi.org/10.1093/ageing/afac065>
4. UK Biobank homepage, <https://www.ukbiobank.ac.uk/>. Accessed January 2024
5. Franceschi, C., Garagnani, P., Morsiani, C., Conte, M., Santoro, A., Grignolio, A., Monti, D., Capri, M., & Salvioli, S. (2018). The continuum of aging and age-related diseases: Common mechanisms but different rates. *Frontiers in Medicine*, 5. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00061>
6. Baker, G. T., & Sprott, R. L. (1988). Biomarkers of aging. *Experimental Gerontology*, 23(4–5), 223–239. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(88\)90025-3](https://doi.org/10.1016/0531-5565(88)90025-3)
7. American Federation for Aging Research. <https://www.afar.org/> Accessed January 2024.
8. Bortz, J., Guariglia, A., Klaric, L., Tang, D., Ward, P., Geer, M., Chadeau-Hyam, M., Vuckovic, D., & Joshi, P. K. (2023). Biological age estimation using circulating blood biomarkers. *Communications Biology*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05456-z>
9. Koronyo, Y., Biggs, D., Barron, E., Boyer, D. S., Pearlman, J. A., Au, W. J., Kile, S. J., Blanco, A., Fuchs, D.-T., Ashfaq, A., Frautschy, S., Cole, G. M., Miller, C. A., Hinton, D. R., Verdooner, S. R., Black, K. L., & Koronyo-Hamaoui, M. (2017). Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. *JCI Insight*, 2(16). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93621>
10. Flammer, J., Konieczka, K., Bruno, R. M., Viridis, A., Flammer, A. J., & Taddei, S. (2013). The eye and the heart. *European Heart Journal*, 34(17), 1270–1278. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd023>
11. Patton, N., Aslam, T., MacGillivray, T., Pattie, A., Deary, I. J., & Dhillon, B. (2005). Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: A rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *Journal of Anatomy*, 206(4), 319–348. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x>
12. Popovic, N., Ždravčić, M., Vujošević, S., Radunović, M., Adžić Zečević, A., Rovčanin Dragović, I., Vukčević, B., Popovic, T., Radulović, L., Vuković, T., Eraković, J., Lazović, R., & Radunović, M. (2023). Retinal microvascular complexity as a putative biomarker of biological age: A pilot study. *Biogerontology*, 24(6), 971–985. <https://doi.org/10.1007/s10522-023-10057-8>
13. Fabbri, E., An, Y., Zoli, M., Simonsick, E. M., Guralnik, J. M., Bandinelli, S., Boyd, C. M., & Ferrucci, L. (2014). Aging and the burden of multimorbidity: Associations with inflammatory and anabolic hormonal biomarkers. *The Journals of Gerontology: Series A*, 70(1), 63–70. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu127>
14. Biessels, G. J., Stackenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., & Scheltens, P. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: A systematic review. *The Lancet Neurology*, 5(1), 64–74. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(05)70284-2)
15. Figueira, I., Fernandes, A., Mladenovic Djordjevic, A., Lopez-Contreras, A., Henriques, C. M., Selman, C., Ferreira, E., Gonos, E. S., Trejo, J. L., Misra, J., Rasmussen, L. J., Xapelli, S., Ellam, T., & Bellantuono, I. (2016). Interventions for age-related diseases: Shifting the paradigm. *Mechanisms of Ageing and Development*, 160, 69–92. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.09.009>
16. Wu, I.-C., Lin, C.-C., & Hsiung, C. A. (2015). Emerging roles of frailty and inflammaging in risk assessment of age-related chronic diseases in older adults: The intersection between

- Aging Biology and Personalized Medicine. *BioMedicine*, 5(1).
<https://doi.org/10.7603/s40681-015-0001-1>
17. Jung, H., Kim, S., Yoon, S., Choi, J., Kim, K., & Kim, C. (2014). Associations between frailty, retinal microvascular changes, and cerebral white matter abnormalities in Korean older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(11), 2209–2210.
<https://doi.org/10.1111/jgs.13114>
 18. Hanlon, P., Nicholl, B. I., Jani, B. D., Lee, D., McQueenie, R., & Mair, F. S. (2018). Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: A prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *The Lancet Public Health*, 3(7). [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(18\)30091-4](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(18)30091-4)
 19. Al-Halafi, A. (2023). Applications of artificial intelligence-assisted retinal imaging in systemic diseases: A literature review. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 37(3), 185.
https://doi.org/10.4103/sjopt.sjopt_153_23
 20. Zhu, Z., Shi, D., Guankai, P., Tan, Z., Shang, X., Hu, W., Liao, H., Zhang, X., Huang, Y., Yu, H., Meng, W., Wang, W., Ge, Z., Yang, X., & He, M. (2022). Retinal age gap as a predictive biomarker for mortality risk. *British Journal of Ophthalmology*, 107(4), 547–554.
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-319807>
 21. Hu, W., Wang, W., Wang, Y., Chen, Y., Shang, X., Liao, H., Huang, Y., Bulloch, G., Zhang, S., Kiburg, K., Zhang, X., Tang, S., Yu, H., Yang, X., He, M., & Zhu, Z. (2022). Retinal age gap as a predictive biomarker of future risk of Parkinson's disease. *Age and Ageing*, 51(3).
<https://doi.org/10.1093/ageing/afac062>
 22. Zhu, Z., Chen, Y., Wang, W., Wang, Y., Hu, W., Shang, X., Liao, H., Shi, D., Huang, Y., Ha, J., Tan, Z., Kiburg, K. V., Zhang, X., Tang, S., Yu, H., Yang, X., & He, M. (2022). Association of retinal age gap with arterial stiffness and incident cardiovascular disease. *Stroke*, 53(11), 3320–3328. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.122.038809>
 23. Zhu, Z., Liu, D., Chen, R., Hu, W., Liao, H., Kiburg, K., Ha, J., He, S., Shang, X., Huang, Y., Wang, W., Yu, H., Yang, X., & He, M. (2023). The Association of Retinal age gap with metabolic syndrome and inflammation. *Journal of Diabetes*, 15(3), 237–245.
<https://doi.org/10.1111/1753-0407.13364>
 24. <https://ourworldindata.org/life-expectancy>. Accessed April 2024.
 25. Zhang, H., Hao, M., Hu, Z., Li, Y., Jiang, X., Wang, J., Jin, L., Liu, Z., Wang, X., & Sun, X. (2022). Association of Immunity Markers with the risk of incident frailty: The Rugao Longitudinal Aging Study. *Immunity & Ageing*, 19(1).
<https://doi.org/10.1186/s12979-021-00257-6>
 26. <https://www.ukbiobank.ac.uk/enable-your-research/approved-research/exploring-the-link-between-dementia-and-cancer-retinal-biomarkers-as-a-predictors-of-colon-cancer-and-dementia>
 27. UK Biobank Eye and Vision Consortium homepage,
<https://www.ukbiobankeyconsortium.org.uk/>. Accessed January 2024.
 28. Popovic, N., Vujosevic, S., Radunović, M., Radunović, M., & Popovic, T. (2021). Trend database: Retinal images of healthy young subjects visualized by a portable digital non-mydriatic fundus camera. *PLOS ONE*, 16(7).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254918>
 29. Poplin, R., Varadarajan, A. V., Blumer, K., Liu, Y., McConnell, M. V., Corrado, G. S., Peng, L., & Webster, D. R. (2018). Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via Deep Learning. *Nature Biomedical Engineering*, 2(3), 158–164.
<https://doi.org/10.1038/s41551-018-0195-0>
 30. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
<https://doi.org/10.3322/caac.21660>

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujemo da smo saglasni sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof. dr Nataša Popović	<i>Nataša Popović</i>
Doktorand	Isidora Rubežić Lukić	<i>Isidora Rubežić Lukić</i>

IZJAVA

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

U Podgorici,

23.04.2024.

Ime i prezime doktoranda

Isidora Rubežić Lukić

Isidora Rubežić Lukić