

Одлуком Наставно-научног вијећа \_\_\_\_\_ факултета, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-3-214 од 17.04.2025, именована је Комисија за оцјену и одбрану урађене докторске дисертације кандидата \_\_\_\_\_ под насловом **"Повезаност полиморфизама гена за адипонектин и резистин са ризиком за поремећај нутритивног статуса пацијената са дијабетесом тип 2"** (у даљем тексту: Комисија<sup>1</sup>) у сљедећем саставу:

1. Проф. др Бранко Јаковљевић, редовни професор, ужа научна област Хигијена са медицинском екологијом, Медицински факултет Универзитета у Београду, предсједник Комисије
2. Проф. др Александра Марковић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бања Луци, члан Комисије
3. Проф. др Николина Елез-Бурњаковић, ванредни професор, ужа научна област Хумана генетика, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије
4. Проф. др Нада Аврам, ванредни професор, ужа научна област Офталмологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије
5. Доц. др Бојан Јоксимовић, доцент, ужа научна област Физиологија (Физиологија са патофизиологијом), Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

Комисија прегледала је и оцијенила докторску дисертацију и о томе подноси Наставно-научном вијећу \_\_\_\_\_ факултета, Универзитета у Источном Сарајеву, сљедећи

## **ИЗВЈЕШТАЈ**

### **о оцјени урађене докторске дисертације**

<p>1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области</p>
<p>Урађена докторска дисертација којом су испитивани полиморфизми гена за адипонектин и резистин као фактори ризика за поремећај нутритивног статуса пацијената са дијабетесом тип 2 (Т2Д) обрађује проблематику која је са научног аспекта веома значајна. Поремећај нутритивног статуса и и настанак малнутриције обично настају због смањења апетита, социјално-економских ограничења, хроничних болести или узимања више лијекова. Лоше контролисан дијабетес мелитус (ДМ) је повезан је са поремећајем метаболизма протеина. Инсулин зависни анаболизам протеина се дешава углавном у скелетним мишићима, управо због тога инсулинска дефицијенција или резистенција доводи до појачаног катаболизма протеина, што доводи до губитка протеина у скелетним мишићима. Значајан број мултиплих рандомизованих контролисаних клиничких студија сугерише да се хипергликемија код пацијената са Т2Д може побољшати или барем контролисати уколико се води рачуна о оптималном</p>

стилу живота, који укључује здраву дијететску исхрану и редовну физичку активност. Управо због ових научних доказа, циљ лијечења ДБ није само регулација гликемијске контроле, већ и адекватан унос нутритивних материја како би се спријечио катаболизам протеина, губитак мишићне масе, коморбидитети и повећан ризик од морталитета. Литературни подаци показују да су вриједности адипонектина (АДП) снижене у крви гојазних пацијената и пацијената са Т2Д, а да његове снижене плазматске вриједности представљају значајан фактор ризика за прогресију Т2Д, док повишене вриједности АДП имају протективан ефекат на организам, превенирајући појаву Т2Д и атеросклерозе. Такође, показано је да су вриједности АДП значајно повишене код пацијената који су потхрањени тј. у малнутрицији. Литературни подаци су контрадикторни. Без обзира на ова неслагања у литератури, *ADIPOQ* и *RETN* гени представљају добре кандидате чији полиморфизми могу имати значајан утицај на настанак инсулинске резистенције и Т2Д. Полиморфизми *ADIPOQ* и *RETN* гена су испитивани код гојазних пацијената и пацијената са Т2Д. Такође, подаци о полиморфизмима *ADIPOQ* и *RETN* гена као факторима ризика за Т2Д нису довољно конзистентни. Иако је показана да полиморфизми гена *ADIPOQ* и *RETN* могу бити повезани са поремећајима нутритивног статуса у виду потхрањености и гојазности код пацијената без Т2Д, не постоји ажурирана литература о повезаности полиморфизама гена *ADIPOQ* +276 и *RETN* -420 са ризиком од развоја Т2Д и ризиком од поремећаја потхрањености код пацијената са Т2Д у босанско-херцеговачкој популацији. Ови подаци могу помоћи клиничарима у њиховом будућем раду да препознају пацијенте са специфичним генотипом у циљу превенције могућих компликација које потхрањеност може изазвати чак и прије него што до ње дође. као што су погоршање здравља и погрешна дијагноза, терапија као и погрешна препорука љекара за рестриктивне дијете код гојазних пацијената са Т2Д и потхрањеношћу.

2. Оцјена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Урађена докторска дисертација представља оригинално научно дјело, а кандидаткиња је одабрала оригинални приступ у истраживању. Коришћењем савремене методологије добијени су веома значајни и оригинални резултати који се огледају у испитивању повезаности полиморфизама гена *ADIPOQ* +276 и *RETN* -420 са ризиком за поремећај нутритивног статуса пацијената са Т2Д. Оваква истраживања до сада нису публикована што ову дисертацију чини потпуно оригиналном.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Кандидаткиња је током спроведеног истраживања добила оригиналне и значајне резултате. Захваљујући оригиналном и правилном приступу проблему, кроз студију којом је обухваћено 212 испитаника, 106 (50%) са Т2Д и 106 (50%) контролних здравих

испитаника. Од укупног броја испитаника 124 (58,5%) чинили су мушкарци, док је преосталих 88 (41,5%) испитаника било женског пола.

Значајно више пацијенета са Т2Д било је гојазно у поређењу са контролном групом.

Такође пацијенти са Т2Д су чешће били потхрањени у односу на контролну групу испитаника што указује на повезаност између Т2Д и лошег нутритивног статуса.

Просјечна вриједност индекса тјелесне масе (БМИ) била је значајно виша код пацијената са Т2Д у поређењу са контролном групом

Број леукоцита (WBC) био је значајно виши код пацијената са Т2Д у поређењу са контролном групом, док је број тромбоцита био нижи у групи испитаника са Т2Д у односу на контролну групу.

Разлике у просјечним вриједностима еритроцита (RBC), хемоглобина (Hgb) и хематокрита (Hct) нису уочене између група испитаника подјелиених према присуству Т2Д.

Концентрација глукозе у крви наташте (FBG) и вриједност гликозилирани хемоглобин А1с (HbA1c) биле су значајно више у групи пацијената са Т2Д у поређењу са контролном групом испитаника.

Пацијенти са Т2Д имали су више просјечне вриједности урее у односу на контролне здраве испитанике, док разлика у просјечним вриједностима креатинина између група испитаника није била уочена.

Пацијенти са Т2Д имали су ниже просјечне вриједности натријума и калијума у поређењу са контролном групом испитаника.

Између група испитаника није уочена статистички значајна разлика у просјечним вриједностима биохемијских параметара липидног статуса у крви.

Пацијенти са Т2Д имали су ниже просјечне вриједности слободног тироксина (FT4) и тиреостимулирајућег (TSH) у поређењу са контролном групом испитаника.

Присуство хетерозиготног генотипа GT за *ADIPOQ* ген повећава ризик за развој Т2Д за 3,4 пута у односу на референтни GG генотип.

Комбинација генотипова GT и TT *ADIPOQ* за ген такође је значајно повезана са већим ризиком од Т2Д са 3,5 пута већом шансом за обољевањем.

Хетерозиготни GT генотип за *ADIPOQ* ген повезан је са повећаним ризиком од потхрањености код пацијената са Т2Д.

Комбинација генотипова GT и TT за *ADIPOQ* ген такође је значајно повезана са већим ризиком од потхрањености код пацијената са Т2Д, са 2,9 пута већом шансом за појаву потхрањености.

Није било статистички значајних разлика у учесталости генотипова *RETN* гена између пацијената са Т2Д и контролне групе.

Носиоци *RETN* CG генотипа имају смањен ризик за обољевањем од Т2Д у односу на СС генотип, што указује на заштитну улогу овог генотипа у оболијевању од Т2Д.

4. Оцјена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему (по поглављима)<sup>2</sup>

#### **Увод**

У поглављу увод кандидаткиња даје приказ досадашњих сазнања из литературе која су непосредно везана за предмет докторске дисертације. Кандидаткиња је јасно у уводу дефинисала дијабетес мелитус, класификацију ове болести. С обзиром да је тема докторске дисертације везана за дијабетес тип 2 (Т2Д) описана је патофизиологија као и преваленца ове болести. Такође, у уводу су јасно описани критеријуми за постављање дијагнозе Т2Д као и фактори ризика који доводе до ове болести. Према новим подацима из литературе приказано је и присуство поремећаја нутритивног статуса ових пацијената као озбиљан јавно-здравствени проблем. На крају овога поглавља јасно је истакнут и научни проблем да иако је показано да полиморфизам *ADIPOQ* и *RETN* гена је повезан са малнутрицијом и гојазношћу у литератури нема података о повезаности полиморфизама *ADIPOQ* и *RETN* гена са ризиком за поремећај нутритивног статуса код пацијената са Т2Д.

#### **Циљеви**

Циљеви истраживања су јасно постављени и усаглашени са хипотезама.

#### **Материјал и методе**

Кандидаткиња је јасно указала на материјал и научни метод истраживања у свом раду, веома прецизно су дефинисани критеријуми за укључивање и искључивање из студије као и статистичке методе за обраду података.

#### **Резултати**

Резултати су јасно приказани у виду табела и графикана, правилно су анализирани статистичким методама обраде података и адекватно и јасно интерпретирани.

#### **Дискусија**

Резултати истраживања су поређени са резултатима истраживања у свијету и код нас.

#### **Закључци**

У овом поглављу кандидаткиња је указала на најважније налазе истраживања и јасно и таксативно навела најважније закључке докторске дисертације који представљају одговоре на сва питања постављена у циљевима истраживања.

## Литература

У раду је цитирано 216 библиографских јединица из ове области правилно наведених у тексту и поглављу Литература. Више од 10% референци припадају оним објављених у посљедних 5 година.

Докторска дисертација је по квалитету, обиму и сложености испунила циљеве и задатке постављене у пријави дисертације

### 5. Научни резултати докторске дисертације

Оригинални научни допринос кандидаткиње у овом истраживању представљају резултати који су показали значајну повезаност како појединачних, тако и комбинованих генотипова *ADIPOQ* +276 са повећаним ризиком од Т2Д. Такође уочена је и значајна корелација између полиморфизама *ADIPOQ* +276 и потхрањености код пацијената са Т2Д што сугерише да ове генетске варијанте могу имати улогу у тјелесној композицији и нутритивном статусу обољелих. Међутим, није пронађена значајна повезаност између појединачних и комбинованих генотипова *RETN* -420 и ризика од Т2Д и потхрањености код Т2Д пацијената у босанско-херцеговачкој популацији.

### 6. Примјењивост и корисност резултата у теорији и пракси<sup>3</sup>

Велики број болести различитих органских система може довести до појаве малнутриције, односно стања потхрањености. Разумјевање патофизиологије Т2Д је есенцијално за схватање свих компоненти које доприносе настанку малнутриције. С обзиром да је познато да малнутриција има негативан учинак на тјелесно и ментално стање које се повезује са повећаним бројем компликација, вишом стопом смртности и повећаним трошковима лијечења, од великог је значаја откривање узорка малнутриције, нарочито код пацијената са Т2Д који ионако имају велику учесталост компликација нарочито у старијој животној доби.

Резултати добијени у овом истраживању помоћи ће бољем разумјевању саме патогенезе Т2Д као и настанку малнутриције. Откривање генетског узрока малнутриције код пацијената са Т2Д могло би бити од користи за потенцијално изналажење маркера тежине болести, а посљедично и прогнозе Т2Д. Такође ово истраживање може да буде основ за даља истраживања повезаности нутритивног статуса и полиморфизама других гена код пацијената са Т2Д

### 7. Презентирање резултата научној јавности<sup>4</sup>

С обзиром да ова дисертација има несумњив квалитет и актуелност, др Маја Вуковић је публиковала и презентовала научној и широј јавности дио резултата своје докторске дисертације у часопису *Iran Journal of Public Health* (IF 1,3)

Vukovic M.; Maksimovic M.; Ristic S.; Kulic M.; Mijovic B.; Milic M.; Lalovic N.; Elez-Burnjakovic N.; Radulovic D.; Nogo-Zivanovic D.; et al. **Association of Adiponectin and Resistin Gene Polymorphisms with Undernutrition risk among Type 2 Diabetes Patients in Bosnia and Herzegovina.** *Iranian J of Public Health* Apr 2025, 54: 810-19.

<https://doi.org/10.18502/ijph.v54i4.18420>

## 8. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ<sup>5</sup>

На основу детаљне анализе докторске дисертације под називом “Повезаност полиморфизама гена за адипонектин и резистин са ризиком за поремећај нутритивног статуса пацијената са дијабетесом тип 2”. Комисија је једногласно закључила да је кандидаткиња изабрала актуелну и оригиналну тему истраживања коју је спровела поштујући све принципе научног рада и користећи савремене методе испитивања и анализе резултата. Добијени резултати, оригинални по свом садржају и интерпретацији, представљају значајан допринос савременој медицинској науци у области превентивне медицине, али и области клинике и хумане генетике. На основу наведеног, Комисија са задовољством предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати извјештај о урађеној докторској дисертацији и одобри јавну одбрану докторске дисертације др Маји Вуковић, којом ће стећи звање доктора медицинских наука.

Мјесто: Фоча

Датум: 24.04.2025.

---

<sup>1</sup> Комисија мора бити именована у складу са чланом 40. Правилника о студирању на трећем циклусу студија на Универзитету у Источном Сарајеву

<sup>2</sup> Испуњеност обима и квалитета у односу на пријављену тему, нарочито, треба да садржи: аналитички и системски прилаз у оцјењивању истраживачког постављеног предмета, циља и задатака у истраживању; испуњеност научног прилаз у доказивања тврдњи или претпоставки у хипотезама, са обрадом података.

<sup>3</sup> Истаћи посебно примјењивост и корисност у односу на постојећа рејешења теорије и праксе.

<sup>4</sup> У складу са чланом 37. Правилника о студирању на трећем циклусу студија на Универзитету у Источном Сарајеву.

<sup>5</sup> У закључку се, поред осталог, наводи и назив квалификације коју докторанд стиче одбр

Комисија:

1. Проф. др Бранко Јаковљевић, редовни професор, ужа научна област Хигијена са медицинском екологијом, Медицински факултет Универзитета у Београду, председник Комисије

---
2. Проф. др Александра Марковић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бања Луци, члан Комисије

---
3. Проф. др Николина Елез-Бурњаковић, ванредни професор, ужа научна област Хумана генетика, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

---
4. Проф. др Нада Аврам, ванредни професор, ужа научна област Офталмологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

---
5. Доц. др Бојан Јоксимовић, доцент, ужа научна област Физиологија (Физиологија са патофизиологијом), Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

---



Издвојено мишљење<sup>6</sup>:

1. \_\_\_\_\_, у звању \_\_\_\_\_ (НО \_\_\_\_\_, УНО  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, Универзитет \_\_\_\_\_,  
Факултет \_\_\_\_\_ у \_\_\_\_\_, члан Комисије;

Образложење:

\_\_\_\_\_

<sup>6</sup> Чланови комисије који се не слажу са мишљењем већине чланова комисије, обавезни су да у извештај унесу издвојено мишљење са образложењем разлога због се не слажу са мишљењем већине чланова комисије (члан комисије који је издвојио мишљење потписује се испод навода о издвојеном мишљењу)

