

**НАУЧНО-НАСТАВНОМ ВИЈЕЋУ
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У ФОЧИ
УНИВЕРЗИТЕТА У ИСТОЧНОМ САРАЈЕВУ**

**Извештај Комисије за оцјену и јавну одбрану докторске дисертације
вишег асистента др Маријане Ковачевић**

Научно-наставно вијеће Медицинског факултета у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву је на својој сједници од 17. јула 2018. године (број одлуке 01-3-212) донјело је одлуку о формирање Комисије за оцјену и јавну одбрану завршене докторске дисертације вишег асистента др Маријане Ковачевић, *mr sc.* под насловом „**Фактори ризика за настанак и прогресију дијабетесне нефропатије**“ у следећем саставу:

1. Проф. др Вишња Лежаић, ужа научна област Интерна медицина, Универзитет у Београду, председник Комисије,
2. Проф. др Властимир Влатковић, ужа научна област Интерна медицина, Универзитет у Бањалуци, члан Комисије,
3. Доц. др Милорад Грујичић, ужа научна област Интерна медицина, Универзитет у Бањалуци, члан Комисије,
4. Проф. др Дејан Бокоњић, ужа научна област Педијатрија, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије,
5. Проф. др Синиша Ристић, ужа научна област Физиологија, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије.

Као замјенски члан – проф. др Сања Марић, ужа научна област Хирургија, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије.

Комисија је пажљиво прегледала и оцјенила докторску дисертацију и подноси Вијећу следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Дијабетес мелитус је данас једна од најмасовнијих хроничних болести, а дијабетесна нефропатија (ДН), која је већ више од једне деценије водећи узрок терминалне инсуфицијенције бубрега у развијеним земљама света, постаје то и у земљама у развоју. Због тога је ДН веома значајан медицински али и социјално-економски проблем па се њеној примарној и секундатној превенцији посвећује велика пажња. Како превенцију ДН треба усмерити ка факторима ризика за ову болест, истраживање фактора ризика ДН је предмет бројних радова. Овој актуелној теми посвећана је и докторска дисертација Маријане Ковачевић у којој се истражују фактори ризика и за настанак и за прогресију ДН и управо овако изабран предмет рада омогућио је кандидату да открије оне промјенљиве факторе

ризика према којима треба усмерити примарну и секундарну превенцију ДН. Већина досадашњих радова бавила се или факторима ризика за појаву албуминурије тј. за настанак ДН или факторима ризика за прогресију ДН. Својим приступом истраживању овог проблема кроз две студије са комплементарним циљевима, кандидат је могао да докаже да су у нашој средини исти фактори ризика повезани и са настанком и са прогресијом ДН и да су промјенљиви фактори ризика у нашој средини од већег утицаја од непромјенљивих. Истраживање, које је са оваквим циљевима и приступом по први пута изведено у Босни и Херцеговини, показало је да су у испитиваној групи болесника са типом 2 дијабетеса недовољно регулисана гликемија и крвни притисак два значајна фактора ризика и за настанак и за прогресију ДН и да су то независни фактори ризика који се најчешће као једини издвајају регресионим анализама. Ови резултати се разликују од резултата сличних студија изведених у другим срединама и представљају карактеристику болесника са дијабетесом у нашој средини. За испитиване групе болесника сви остали анализирани променљиви и непроменљиви фактори ризика нису издвојени као значајни независни фактори. Поред тога, у проспективној студији је доказано да се бољом гликорегулацијом и постизањем циљног крвног притиска може успорити напредовање ДН чак и код болесника код којих дијабетес траје дуго и код којих ДН није у почетном стадијуму болести.

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

Већи број студија је показао да постоје регионалне разлике у инциденци дијабетеса и његових хроничних компликација које зависе од фактора средине, навика, социоекономских чинилаца, доступности терапије и здравствене заштите, као и односа становника према здрављу, болести и сарадњи у лечењу. Према нашем сазнању нема радова из Босне и Херцеговине у којима је истраживана учесталост фактора ризика за ДН. Радови који су се бавили факторима ризика за ДН односили су се на утицај терапијских мера на поједине факторе ризика. Кандидат је одабрао оригинална приступ овом проблему истражујући, с једне стране, факторе ризика за настанак ДН код болесника са типом 2 дијабетеса, а с друге стране факторе ризика за прогресију ДН. Својим оригиналним приступом кроз угњежену анамнестичку студију кандидат је могао да утврди који су фактори којима је болесник био изложен и пре настанка ДН повезани са настанком ове болести и тиме је утврдио да су то заиста фактори ризика а не последице ДН. У проспективној студији кандидат показује да су крвни притисак и биомаркери гликорелгулације најважнији независни фактори повезани са прогресијом болести. Правилним избором варијабли комбинованих у регресионим анализама кандидат долази до два веома значајна резултата: постизањем циљних вредности гликемије и крвног притиска може се успорити прогресија ДН код болесника са дијабетесом који траје и преко 10 година и што се раније постигну ове циљне вредности ефекат успоравања је већи. Такви резултати су до сада показани код болесника са типом 1 дијабетеса али веома ретко код болесника са типом 2 дијабетеса па је ово значајан допринос истраживањима у овој научној области.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Захваљујући оригиналном и веома добро одабраном приступу проблему кандидат је кроз две студије које су обухватиле 126 болесника са типом 2 дијабетес добио резултате који представљају значајан допринос истраживањима дијабетеса у Босни и Херцеговини.

Болесници са типом 2 дијабетеса откривају се касно у узнапредовалом стадијуму болести са већ испољеним микроваскуларним компликацијама међу којима је и ДН.

Учесталост познатих фактора ризика за настанак ДН веома је висока, а посебно учесталост промјенљивих фактора ризика. Управо тако висока учесталост фактора ризика, а посебно недовољно регулисана хипергликемија и хипертензија, довели су за само три године до значајног погоршања функције бубрега.

Погоршање протеинурије, главног биомаркера ДН, током три године било је то веће што је систолни крвни притисак на почетку и на крају студије, као и гликозилирани хемоглобин на крају студије био већи, а дијастолни притисак се мање смањило током три године. Тако су, поред јачине гломерулске филтрације, која је такође повезана са погоршањем протеинурије, хипертензија и гломерулска филтрација једини независни фактори ризика за погоршање функције бубрега што потврђује значај регулације гликемије и крвног притиска. Резултати овог рада потврђују да се у нашој средини овим факторима ризика не посвећује довољна пажња код болесника са типом 2 дијабетеса.

Посебно су значајни резултати који су хипертензију и недовољну гликорегулацију издвојили као главне факторе ризика за настанак ДН током три године у групи болесника који на почетку студије нису имали ову микроваскуларну компликацију. То је поново потврдило да су код болесника са типом 2 дијабетеса обухваћених овом студијом промјенљиви фактори ризика били од значаја за настанак ДН што представља значајан путоказ за примарну превенцију ове болести.

У проспективној трогодишњој студији показало се да су на почетку студије болесници са ДН имали високу учесталост свих познатих фактора ризика и високу учесталост осталих микро- и макроваскуларних компликација. Израженост ових васкуларних компликација била је то већа што је функција бубрега била мања.

Током само три године значајно се повећала протеинурија код болесника са ДН, а са погоршањем функције бубрега погоршале су се и остале микроваскуларне компликације дијабетеса.

Значајни фактори ризика за погоршање протеинурије биле су вредности крвног притиска, гликемије наше и гликозилираног хемоглобина на крају студије, односно што су ове вредности биле мање било је мање повећање протеинурије. То је потврдило да се и код болесника са дуготрајним дијабетесом и испољеном ДН правилним лечењем хипертензије и регулацијом гликемије може успорити прогресија ДН. Ово је резултат који треба да нађе своју примену у дефинисању препорука за лечење болесника са ДН.

Један од веома значајних резултата је да су увећање димензија бубрега и хиперфилтрација предиктори појаве протеинурије па појаву ових знакова почетног стадијума ДН треба сматрати упозорењем које захтева интензивирање мера превенције ДН.

Како је основни циљ истраживања ове докторске дисертације био да се открију фактори ризика за настанак и прогресију ДН у нашој средини, најважнији одговор на постављени циљ је да су два промјенљива фактора ризика – хипертензија и хипергликемија – једини независни фактори ризика који су издвојени у свим регресионим моделима. Такав резултат се донекле разликује од резултата добијених у другим истраживањима и представља посебност болесника са типом 2 дијабетеса који се лече у нашим здравственим установама.

4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

У докторској дисертацији Маријана Комачевић је у потпуности испунила план истраживања који је навела у пријави дисертације.

У *Уводу* кандидат приказује основне карактеристике дијабетеса и ДН и посебно се осврће на досадашња истраживања фактора ризика за настанак ДН и њихов значај.

Циљеви истраживања наведени у докторској дисертацији се не разликују од оних постављених у пријави дисертације с тим што су још прецизније дефинисани, а главни циљ рада је откривање фактора ризика за настанак и прогресију ДН.

Методе рада које је кандидат планирао и пријави дисертације су коришћене у изради докторске дисертације. Пре свега, истраживање је према плану спроведено кроз две студије: угњеждену анамнестичку студију о факторима ризика за настанак дијабетесне нефропатије и проспективну студију о факторима ризика за прогресију дијабетесне нефропатије. Веома прецизно дефинисане групе, критеријуми за укључење и искључење у студију, као и јасно дефинисани критеријуму за дијагнозу ДН и параметре прогресије дијабетесне нефропатије су посебна одлика ових истраживања.

Резултати великог броја мерења и праћења различитих параметара који би могли да буду од значаја за настанак и прогресију ДН јасно су приказани и правилно анализирани, што је кандидату омогућило да дође до валидних закључака.

У *Дискусији* кандидат коментарише добијене резултате, пореди их са другим студијама које су се бавиле овим проблемима, тражи објашњења за добијене разлике и указује на предности и недостатке урађених истраживања.

Закључци докторске дисертације су јасно и таксативно наведени и представљају одговоре на сва питања постављена у циљевима истраживања.

Кандидат је у *литератури* цитирао 225 библиографских јединица од којих је велики број из последњих пет година, а цитирани су и радови наших аутора.

5. Научни резултати докторске дисертације

Значај ових истраживања је у томе што су по први пута у Р. Српској и Босни и Херцеговини у двије студије испитивани фактори ризика за настанак и прогресију ДН. Преваленца и прогноза и дијабетеса и васкуларних компликација које прате ову болест разликују се у појединим деловима света, јер на њих утичу бројни генетски фактори и фактори средине. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације су указала да је учесталост ДН и осталих микроваскуларних и макроваскуларних компликација веома висока у испитиваним групама и да је то, пре свега, последица касног откривања типа 2 дијабетеса. Посебно је значајно што су истраживања у овом раду издвојила два променљива фактора ризика, хипертензију и хипергликемију, као значајне независне факторе и за настанак и за прогресију ДН. Поред тога, показало се да се терапијским мерама и дијететским режимом није довољно утицало ни на друге променљиви факторе ризика. Правилно одабраним методама анализе добијених резултата кандидат је могао да закључи који су то рани знаци ДН предиктори прогресије болести као и који то фактори ризика представљају главни циљ мера примарне и секундарне превенције ДН код болесника са типом 2 дијабетеса који се лече у нашим здравственим установама.

6. Примјењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Две студије које су обухватиле 126 болесника са типом 2 дијабетеса омогућиле су да се издвоје фактори ризика за настанак и прогресију ДН који су карактеристични за популацију болесника са типом 2 дијабетеса из наше земље и да укажу на разлике које постоје у односу болесника из других земаља. Поред тога, ова истраживања су показала да се постизањем циљних вредности гликемије и крвног притиска може успорити прогресија ДН и код

болесника са типом 2 дијабетеса који је трајао преко 10 година и код којих су већ испољене многе васкуларне компликације, што је до сада било познато углавном за болеснике са типом 1 дијабетеса.

Поред овог несумњивог доприноса изучавању дијабетеса у нашој земљи, резултати добијени у овом раду имају велики значај и примењивост у пракси. Показано је да су многи променљиви фактори ризика присутни код више од три четвртине болесника са типом 2 дијабетеса, посебно оних са ДН. То показује да у нашој средини има још много неискоришћених могућности да се спречи настанак и успори развој ДН. Поред тога, два променљива фактора ризика – хипергликемија и хипертензија – издвојена су у свим комбинацијама регресионих анализа као независни фактори ризика и настанка и прогресије ДН. Ови резултати указују да у примарној и секундарној превенцији ДН треба посветити највећу пажњу регулацији ова два фактора ризика. Због свега овог резултати добијени овим истраживањима могу бити од посебне користи у планирању стратегије за превенцију дијабетеса и његових микроваскуларних компликација. Иако постоје и интернационални и национални водичи који јасно препоручују како се спроводи превенција дијабетеса и његових васкуларних компликација, неопходно је да се учини више у едукацији и лекара и болесника који не треба да се задовоље било каквом регулацијом хипергликемије, хипертензије и других фактора ризика, него морају настојати да се постигну циљне вредности свих тих параметара, јер само то омогућава ефикасну превенцију ДН и осталих хроничних васкуларних компликација дијабетеса.

7. Начин презентирања резултата научној јавности

Др Маријана Ковачевић је резултат утјежђене анамнестичке студије, која је део ове докторске дисертације, приказала на 1. Конгресу нефролога Републике Српске (Бања Лука, 13 – 15. април 2018). Резултати се, такође, припремају за објављивање у домаћим и међународним часописима, као и за приказивање на конгресима нефролога у земљи и иностранству.

8. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ


На основу пажљиве анализе докторске дисертације др Маријане Ковачевић, **mg sc „Фактори ризика за настанак и прогресију дијабетесне нефропатије“** Комисија за оцену завршене докторске дисертације је једногласно закључила да је кандидат изабрао актуелну тему и да је истраживања спровео на оригиналан начин поштујући све принципе научног рада и користећи савремене методе испитивања и анализе резултата. Добијени резултати представљају допринос савременој медицинској науци, а посебно нефрологији, али истовремено омогућавају да се на основу добијених резултата правилније приступи примарној и секундарној превенцији дијабетесне нефропатије.

На основу тога Комисија са задовољством предлаже Научно-наставном већу Медицинског факултета у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати извештај о завршеној докторској дисертацији др Маријане Ковачевић и одобри њену јавну одбрану на Медицинском факултету у Фочи.

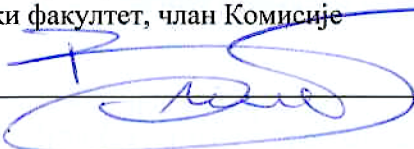
Фоча, 27. јул 2018.

Комисија:

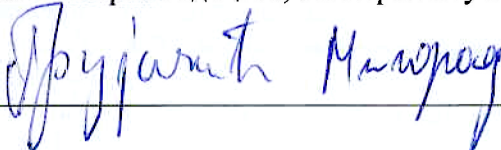
1. Вишња Лежаић, у звању редовног професора, научна област Медицинске и здравствене науке, ужа научна област Интерна медицина, Универзитет у Београду, Медицински факултет, председник Комисије



2. Властимир Влатковић, у звању ванредног професора, научна област Медицинске и здравствене науке, ужа научна област Интерна медицина, Универзитет у Бањалуци, Медицински факултет, члан Комисије



3. Милорад Грујичић, у звању доцента, научна област Медицинске и здравствене науке, ужа научна област Интерна медицина, Универзитет у Бањалуци, Медицински факултет, члан Комисије



4. Дејан Боквић, у звању ванредног професора, научна област Медицинске и здравствене науке, ужа научна област Педијатрија, Универзитет у Источном Сарајеву, Медицински факултет у Фочи, члан Комисије



5. Проф. др Синиша Ристић, у звању редовног професора, научна област Медицинске и здравствене науке, ужа научна област Физиологија, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

