

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me



**MEDICAL
FACULTY**

Address: Krusevac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 1923/11-1
Podgorica, 12.12.2023. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije
n/r predsjedniku – prof. dr Borisu Vukićeviću**

Poštovani,

U skladu sa stavom 3 člana 35 i tačkom 3.6. Vodiča za doktorske studije, dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta o usvajanju Izvještaja Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije (obrazac D1) i prijavu teme doktorske disertacije, doktoranda dr med Sanje Borožan.

S poštovanjem,

MEDICINSKI FAKULTET
DEKAN

Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 1923/11
Podgorica, 07.12.2023. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija (Bilten UCG broj: 513/20 i 561/22), Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 07.12.2023. godine donijelo je

O D L U K U

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kandidata dr med Sanje Borozan, broj: 1677/8-2 od 16.11.2023. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Endokrinopatije kod pacijenata sa celijakijom sa posebnim osvrtom na poremećaje koštanog metabolizma**“ kandidata dr med Sanje Borozan.
3. Odluka Vijeća, Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke i obrazac Prijave teme doktorske disertacije (obrazac PD broj: 953 od 03.07.2023. godine), dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

O B R A Z L O Ž E N J E

Dr med Sanja Borozan podnijela je prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom “Endokrinopatije kod pacijenata sa celijakijom sa posebnim osvrtom na poremećaje koštanog metabolizma” dana 03.07.2023. godine (Broj prijave: 953).

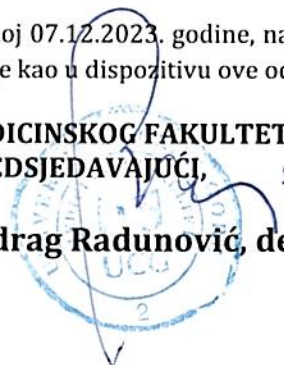
Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 20.10.2023. godine imenovalo je Komisiju za ocjenu prijave doktorske disertacije, kandidata dr med Sanje Borozan u sastavu: prof. dr Aneta Bošković, prof. dr Brigita Smolović, prof. dr Snežana Vujošević, prof. dr Miodrag Radunović, prof. dr Mileta Golubović.

Kandidatkinja je pred navedenom Komisijom javno obrazložila ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložila istraživački program doktorske teze, dana 09.11.2023. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:1677/8-2 od 16.11.2023. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 07.12.2023. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 1677/8-2 od 16.11.2023. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,

Prof. dr Miodrag Radunović, dekan



OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Sanja Borozan
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	22/10
Podaci o magistarskom radu	/
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Endokrinopatije kod pacijenata sa celijakijom sa posebnim osvrtom na poremećaje koštanog metabolizma
Na engleskom jeziku	Endocrinopathies in celiac disease with special reference to bone metabolism disorders
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	07.12.2023.
Naučna oblast doktorske disertacije	Interna medicina, Gastroenterohepatologija/ Endokrinologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet u Podgorici	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
<p>Javna odbrana ciljeva, očekivanih rezultata i istraživačkog plana doktorske disertacije na temu „Endokrinopatije kod pacijenata sa celijakijom sa posebnim osvrtom na poremećaje koštanog metabolizma“, održana je dana 09.11.2023.godine sa početkom u 12h i 30min u sali za sastanke (Dekanat) Medicinskog fakulteta u Podgorici, pred Komisijom u sastavu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prof dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta u Podgorici, predsjednik, 2. Prof dr Brigita Smolović, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta u Podgorici, mentor - član, 3. Prof dr Snežana Vujošević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta u Podgorici, komentor-član 4. Prof dr Miodrag Radunović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Podgorici, član 5. Prof dr Mileta Golubović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Podgorici, član <p>U dvadesetominutnom izlaganju kandidatkinja je detaljno obrazložila temu svoje doktorske disertacije, sa osvrtom na dosadašnja saznanja i istraživanja u svijetu na sličnu temu, definisala ciljeve i hipoteze koje će biti provjerene tokom izrade rada. Kandidatkinja je Komisiju upoznala sa metodologijom kao i očekivanim naučnim doprinosom.</p> <p>Nakon izlaganja, članovi Komisije dali su svoje komentare i sugestije za nastavak rada.</p> <p>Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidatkinja Sanja Borozan uspješno odbranila istraživački program doktorske disertacije.</p>	

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE
B1. Obrazloženje teme

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

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

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

Poremećaji kostane gustine

Poremećaji BMD koji se javljaju kod pacijenata sa celijakijom mogu biti u vidu osteopenije, osteoporoze (OS) ili osteomalacije i tradicionalno se smatra da su u korelaciji sa stepenom kontrole bolesti. U studijama postoje značajne varijacije u detektovanoj prevalenciji smanjenja BMD i kreću se u rasponu od 28 do 75% pri dijagnozi, dok taj procenat opada za oko 50% tokom pracenja ukoliko su na striktnoj dijeti. Po objavljenim meta-analizama, OS se detektuje kod 4-20% a osteopenija kod 10-50% muskaraca i premenopauzalnih žena sa celijakijom. U poredjenju sa zdravim osobama iste životne dobi, oni imaju 40% veći rizik od nastanka fraktura.

Novije studije pokazuju da je gubitak kostane mase kod celijakije kompleksan proces uzrokovan multiplim mehanizmima: malnutricijom i malapsorpcijom vitamina i minerala (prevažodno vitamina D i kalcijuma) što uzrokuje porast paratiroidnog hormona (PTH) i pojačanu osteoklasnu aktivnost; direktnom stimulacijom osteoklasta mukoznim i plazmatskim proinflamatornim citokinima (TNF-alfa, Il-1, Il-6); smanjenom sintezom osteoprotegerina; poremećajem polnih hormona.

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

perzistira patoloski nalaz.

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

T1DM

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

Poremećaji stitaste zlijezde

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

Reproduktivni poremećaji

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

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

Terapija celijakije

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

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

najmanje četvrtina pacijenata sa celijakijom nije praccna u predvidjenim intervalima.

B2. Cilj i hipoteze

Ciljevi:

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

Hipoteze:

1. Prisustvo udruzenih endokrinopatija u skladu je sa ocekivanim u populaciji pacijenata sa celijakijom;
2. Kod premenopauzalnih zena i muskaraca, seroloski markeri kontrole celijakije i patohistoloski nalaz sluznice mogu se koristiti u predikciji nivoa BMD;
3. Sprovedena reedukacija i postizanje bolje kontrole bolesti, uz adekvatnu supstituciju kalcijuma i vitamina D, dovodi do normalizovanja markera kostanog metabolizma i poboljsanja BMD nakon godinu dana;
4. Detektovana serokonverzija rezultira poboljsanjem kvaliteta zivota pacijenata sa celijakijom.

B3. Metode i plan istrazivanja

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

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

a. Nepromjenjive:

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

b. Promjenjive:

- Antropometrijski parametri (TM, tjelesna visina (TV), indeks tjelesne mase (ITM);
- Laboratorijske analize: kompletna krvna slika sa leukocitnom formulom, glikemija, kreatinin, procijenjena jacina glomerulske filtracije (eGFR), aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), albumin, kalijum, natrijum, folna kiselina, vitamin B12
- Hormonske analize: tireostimulirajuci hormon (TSH), slobodni tiroksin (fT4), antitijela na tiroidnu peroksidazu (TPO At), antitijela na tireoglobulin (TgAt), insulin faktor rasta 1 (IGF-1), kortizol, prolaktin (Prl), luteostimulirajuci hormon (LH), folikulostimulirajuci hormon (FSH), estrogen, testosteron;
- Parametri kostanog metabolizma: ukupni i jonizovani kalcijum, fosfor, PTH, 25-hidroksi vitamin D (25-OHD), alkalna fosfatasa (ALP), OK, BCL;
- Seroloski markeri: TTG IgA At, TTG At IgG, ukupni IgA
- BMD procijenjena putem DXA osteodenzitometrije;
- Standardizovani upitnik o adherenci pacijanata kada je u pitanju GFD, CDAT;

• Standardizovani bolest- specifični upitnik o kvalitetu života pacijenata sa celijakijom (Celiac Disease-Specific Quality of Life - CDQOL).

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

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

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

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Završna faza ispitivanja podrazumijeva obradu svih dobijenih podataka, kako inicijalnih, pri ukljucivanju pacijenata u studiju, tako i izmjerenih varijabli nakon jednogodisnjeg pracenja. Ona ce ukljuciti koristenje parametara deskriptivne statistike, statistickih korelacionih i drugih osnovnih testova i procjenjivanje statisticke znacajnosti na minimalnom nivou $p < 0.05$.

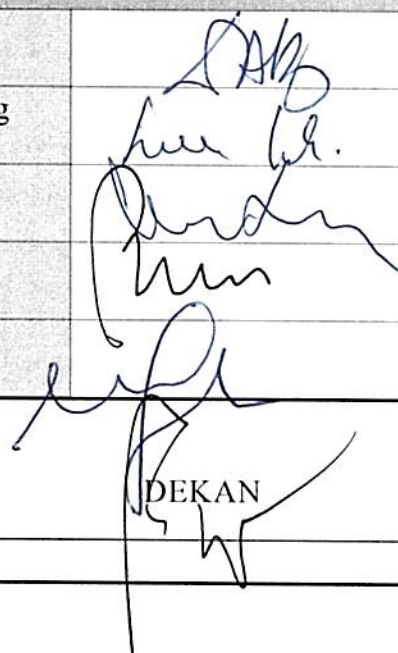


B4. Naučni doprinos

Ovim radom ce, po prvi put u Crnoj Gori, biti sprovedena sistematska evaluacija pacijenata sa celijakijom, ispitivanje prisustva i pracenje pridruzenih endokrinopatija kao i uticaja bolesti i GFD na nivo kostane gustine. Takodje, istrazivanjem ce biti utvrđena mogucnost koriscenja seroloskih testova kao prediktivnog dijagnostickog alata za procjenu poremećaja kostanog metabolizma i donesene precizne smjernice za skrining i interdisciplinarno pracenje ovih pacijenata a sve u cilju smanjenja komplikacija i poboljsanja kvaliteta zivota.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Istrazivanje u okviru doktorske disertacije biće sprovedeno u Laboratoriji Kliničkog Centra Crne Gore, Kabinetu za ezofagogastroduodenoskopiju i Kabinetu za ostedenzitometriju Kliničkog Centra Crne Gore. Materijal i metode koje će biti upotrijebljene već su dostupne u svakodnevnom radu i, po vodičima dobre kliničke prakse, preporučeno je njihovo izvođenje kod pacijenata sa celijakijom. Istrazivanje neće nalagati dodatna finansijska sredstva u odnosu na planiranu standardnu dijagnostiku. Zaključeno je da je istraživanje organizaciono i finansijski izvodljivo.

Mišljenje i prijedlog komisije
<p>Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, izlaganja kandidatkinje i diskusije, Komisija je zaključila da:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>Na osnovu gore navedenog, Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre kandidatkinji nastavak istraživačkog rada na doktorskoj disertaciji.</p>
Prijedlog izmjene naslova
Komisija je saglasna sa predloženim naslovom teme doktorske disertacije.
Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora
/
Planirana odbrana doktorske disertacije
Do kraja studijske 2023/ 2024.godine
Izdvojeno mišljenje
Nije bilo izdvojenih mišljenja.
Ime i prezime

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, predsjednik		
Prof dr Brigita Smolović, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora, mentor- član		
Prof dr Snežana Vujošević, 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 Mileta Golubović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora, član		
U Podgorici, 16.11.2023.god.		 DEKAN

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof dr Aneta Bošković	1. Koja je učestalost endokrinopatija u populaciji pacijenata sa celijakijom u do sada objavljenim studijama u svijetu?
Prof dr Mileta Golubović	1. Šta se očekuje u patohistološkom nalazu bioptata sluznice duodenuma kod pacijenata uključenih u studiju?
(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	

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Sanja Borozan
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	22/10
Ime i prezime roditelja	Rade Radoman
Datum i mjesto rođenja	20.04.1984.godine, Podgorica
Adresa prebivališta	Ul.Ivana Vujosevica br 19
Telefon	069157835
E-mail	sanja_radoman@yahoo.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<ul style="list-style-type: none"> • Oktobar 2022 - i dalje: Uza specijalizacija endokrinologije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu • Decembar 2014 - Januar 2021: Specijalizacija Interne medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu • 2010 - i dalje: Doktorske studije, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore (položeni svi ispiti sa prve godine) • 2002 - 2009: Doktor medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore (prosječna ocjena 9.67) Medicinski fakultet, Univerzitet u Udinama, Italija • 1998 – 2002: Gimnazija „Niko Rolovic“ Bar, diploma Luca A • 1990 – 1998: Osnovna skola „Jovan Tomasevic“ Virpazar, diploma Luca A

Radno iskustvo	<ul style="list-style-type: none">• Januar 2021 - i dalje: Internista, Odjeljenje endokrinologije, Interna klinika, KCCG• Januar 2022 – Januar 2023: Internista, Ugovor o dopunskom radu, DZ Danilovgrad• Decembar 2014 - Januar 2021: Specijalizant interne medicine, Odjeljenje endokrinologije, Interna klinika, KCCG• 2012–2014: Klinički ljekar, Odjeljenje endokrinologije, Interna klinika, KCCG• 2010–2012: Asistent u nastavi na predmetu Farmakologija sa toksikologijom, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore• 2010–2011: Klinički staž, Institut za Hitnu medicinsku pomoc, Podgorica, Crna Gora
----------------	---

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

Obrazloženje teme

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

Pregled istraživanja

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

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

Morfoloski supstrat, arhitektura mukoze duodenuma, u znacajnoj je mjeri narusena imunoloskim procesom, dok u ozbiljnijim slucajevima, promjene zahvataju i distalnije djelove tankog crijeva. Stoga su najcesca prezentacija celijakije gastrointestinalne tegobe u sklopu malapsorpcionog sindroma: dijareja, steatoreja, bol u trbuhu, nadutost i gubitak u tjelesnoj masi (TM). Medjutim, u zadnjoj deceniji sve se cesce prepoznaju atipicne, ekstraintestinalne manifestacije bolesti, koje govore u prilog multisistemskog oboljenja. U tom kontekstu, udruzenih oboljenja i/ili komplikacija celijakije, razmatraju se i endokrinoloska oboljenja, odnosno endokrinopatije. Kada je u pitanju pedijatrijski uzrast, najcesca je udruzenost sa tipom 1 diabetes mellitus-a (T1DM) dok se u adultnom dobu najcesce registruje povezanost sa autoimunim oboljenjima stitaste zlijezde, reproduktivnim poremećajima i smanjenjem mineralne kostane gustine (bone mineral density, BMD).

Poremećaji kostane gustine

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

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

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

T1DM

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

Poremecaji stitaste zlijezde

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

Reproduktivni poremecaji

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

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

Terapija celijakije

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

Adherenca pacijenata kada je u pitanju GFD, u rasponu je od 42 do 91%. Adherenca se procjenjuje na nekoliko nacina: putem standardizovanog upitnika vezanog za GFD (Celiac Dietary Adherence Test, CDA1); mjerenjem detektabilnosti i titra TTG IgA At i histopatoloskom analizom uzetih biopsija sluznice. Studija kanadskih gastroenterohepatologa, pokazala je da najmanje cetvrtina pacijenata sa celijakijom nije pracena u predvidjenim intervalima.

Cilj i hipoteze

Ciljevi:

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

Hipoteze:

1. Prisustvo udruzenih endokrinopatija u skladu je sa ocekivanim u populaciji pacijenata sa celijakijom
2. Kod premenopauzalnih zena i muskaraca, seroloski markeri kontrole celijakije i patohistoloski nalaz sluznice mogu se koristiti u predikciji nivoa BMD
3. Sprovedena reedukacija i postizanje bolje kontrole bolesti, uz adekvatnu supstituciju kalcijuma i vitamina D, dovodi do normalizovanja markera kostanog metabolizma i poboljsanja BMD nakon godinu dana
4. Detektovana serokonverzija rezultira poboljsanjem kvaliteta zivota pacijenata sa celijakijom

Materijali, metode i plan istraživanja

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

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

a. Nepromjenjive:

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

b. Promjenjive:

- Antropometrijski parametri (TM, tjelesna visina (TV), indeks tjelesne mase (ITM));
- Laboratorijske analize: kompletna krvna slika sa leukocitnom formulom, glikemija, kreatinin, procijenjena jacinna glomerulske filtracije (eGFR), aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), albumin, kalijum, natrijum, folna kiselina, vitamin B12

- Hormonske analize: tireostimulirajući hormon (TSH), slobodni tiroksin (fT4), antitijela na tiroidnu peroksidazu (TPO At), antitijela na tireoglobulin (TgAt), insulin faktor rasta 1 (IGF-1), kortizol, prolaktin (Prl), luteostimulirajući hormon (LH), folikulostimulirajući hormon (FSH), estrogen, testosteron;

- Parametri koštanog metabolizma: ukupni i jonizovani kalcijum, fosfor, PTH, 25-hidroksi vitamin D (25-OHD), alkalna fosfataza (ALP), OK, BCL;

- Seroloski markeri: TTG IgA At, TTG At IgG, ukupni IgA

- BMD procijenjena putem DXA osteodenzitometrije;

- Standardizovani upitnik o adherenci pacijanata kada je u pitanju GFD, CDAT;

- Standardizovani bolest- specifični upitnik o kvalitetu života pacijenata sa celijakijom (Celiac Disease-Specific Quality of Life - CDQOL).

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

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

a. Pacijenti muskog i ženskog pola, stariji od 18 godina;

b. Premenopauzalne žene (godina menopauze je gornja granica starosne dobi uključenja), muškarci starosne dobi ispod 50 godina.

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

a. Osobe mlađe od 18 godina

b. Muškarci stariji od 50 godina, postmenopauzalne žene

c. Trudnice i dojilje

d. Osobe koje aktuelno dobijaju ili su u posljednjih 6 mjeseci dobijali suprafiziološke doze kortikosteroida, odnosno više od 7.5 mg prednizona dnevno ili ekvivalentne doze ukoliko se radi o drugom preparatu duže od tri nedelje u kontinuitetu

e. Upotreba antikonvulziva i antikoagulantne terapije

f. Insuficijencija jetre, hronična bubrezna slabost

g. Osobe koje konzumiraju više od tri alkoholna pica dnevno

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

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

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

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

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

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

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

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

uzimanjem biopsija radi isključivanja refraktarnog oblika bolesti.

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

Očekivani naučni doprinos

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

Spisak objavljenih radova kandidata

Radovi u indeksiranim časopisima

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

Radovi izlagani na kongresima

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

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

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

Popis literature

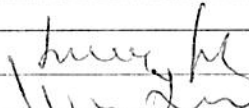
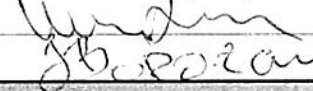
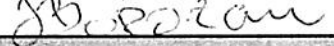
Dat je spisak literature koja je cinila polaznu bazu pri koncipiranju teme i sadrzaja doktorske disertacije.

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

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

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujemo da smo saglasni sa temom koja se prijavljuje.

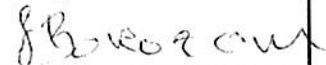
Prvi mentor	Prof dr Brigita Smolovic	
Drugi mentor	Prof dr Snezana Vujosevic	
Doktorand	Sanja Borozan	

IZJAVA

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

U Podgorici,
 8.6.2023.god.

Ime i prezime doktoranda



UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 1677/8
Podgorica, 20.10.2023. godine

Na osnovu člana 64 stav 1 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore i člana 32 a Pravila doktorskih studija (Bilten Univerziteta Crne Gore 513/20 i 561/22) a na osnovu Saglasnosti Odbora za doktorske studije broj: 01/2-1960/4 od 18.09.2023. godine na Predlog Vijeća Medicinskog fakulteta broj: 1164/9 od 07.09.2023. godine, Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj 19-20.10.2023. godine, donijelo je

ODLUKU

I

Usvaja se Prijava teme doktorske disertacije broj: 953 od 03.07.2023. godine i imenuje Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije pod nazivom „**Endokrinopatije kod pacijenata sa celijakijom sa posebnim osvrtom na poremećaje koštanog metabolizma**“, kandidata **dr med Sanje Borozan**, u sastavu:

1. Prof. dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik
2. Prof.dr Brigita Smolović, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, mentor-član
3. Prof. dr Snežana Vujošević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, komentor, član
4. Prof. dr Miodrag Radunović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerzitea Crne Gore, član
5. Prof. dr Mileta Golubović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član

II

Kandidatkinja je obavezna pred Komisijom za ocjenu prijave doktorske disertacije javno obrazložiti ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložiti istraživački program sa uslovima za uspješan završetak disertacije, u roku od 30 dana od dana imenovanja komisije.

Komisija je dužna da dostavi Izvještaj koji sadrži ocjenu prijave doktorske disertacije Vijeću Medicinskog fakulteta, u roku od 10 dana od dana javnog izlaganja kandidatkinje iz tačke 1 ove Odluke.

III

Odluka stupa na snagu danom donošenja.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,

Prof. dr Miodrag Radunović, v.f. dekana

Dostavljeno:
-članovima komisije
-Kandidatu
-Studentskoj službi