

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 05.06.2024. godine, broj 19/XXVI-1/3-MŠ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Klinički pokazatelji propadanja koštanog tkiva u alkoholnoj cirozi jetre i hroničnom alkoholizmu bez ciroze“

kandidata dr Miloša Štulića, zaposlenog u Klinici za gastroenterohepatologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Đorđe Čulafić, a komentor Prof. dr Danijela Đonić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Marija Đurić, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Aleksandra Pavlović Marković, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Željka Savić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Miloša Štulića napisana je na ukupno 70 strana, na engleskom jeziku i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 45 tabela i 2 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** disertacije definisani su: uticaj prekomernog konzumiranja alkohola, ciroza jetre i osteoporoza. Najpre su prikazane epidemiološke karakteristike poremećaja nastalog usled prekomernog konzumiranja alkohola, ciroze jetre, kao i prepoznati faktori rizika za nastanak osteoporoze. Posebno se daje na značaju multifaktorijalnom konceptu u tumačenju

nastalih promena. Nakon toga, jasno su predstavljeni najznačajniji patofiziološki mehanizmi nastanka osteoporoze kod alkoholičara bez ciroze, a potom i uticaj same ciroze jetre na kosti. Na adekvatan način je opisano dijagnostikovanje nastalih promena u gustini i mikroarhitekturi kostiju. Takođe je prikazan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za kvalitet života ljudi koji imaju cirozu jetre ili prekomerno konzumiraju alkohol.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju uticaja prekomernog konzumiranja alkohola kod ljudi koji nemaju cirozu jetre, kao i uticaja same ciroze jetre na fragilnost kostiju, preko utvrđivanja promena u mineralnoj koštanoj gustini vrata femura i lumbalnog dela kičme, kao i strukturnih parametara proksimalnog okrajka femura. Osim toga, kao cilj istraživanja je navedeno ispitivanje značaja FRAX skora i TBS-a u predikciji nastanka patoloških fraktura. Takođe, za cilj je postavljeno ispitivanje povezanosti rezultata dobijenih osteodenzitometrijom i specifičnih koštanih biomarkera i hormonskog statusa. Pored navedenog, cilj je predstavljalo i ispitivanje uticaja stepena insuficijencije jetre na promene i fragilnost kostiju.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka koja je sprovedena u Klinici za gastroenterohepatologiju UKCS i Specijalnoj bolnici za bolesti zavisnosti u Beogradu, u saradnji sa Zavodom za zdravstvenu zaštitu radnika “Železnica Srbije”. Detaljno su navedeni kriterijumi za uključenje kao i za isključenje iz istraživanja. Adekvatno i informativno su prikazani klinički parametri koji su u okviru istraživanja ispitani. Prikazana je procedura istraživanja, metode uzorkovanja, a takođe su detaljno prikazane metode određivanja mineralne koštane gustine, kao i strukturnih parametara proksimalnog okrajka femura. Opisane su statističke metode koje su korišćene pri obradi podataka i prikazano je ispitivanje normalnosti raspodele zadatih parametara. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati kroz tabelarni i tekstualni prikaz.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 260 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Vrednost “*Similarity indexa*” dobijenog proverom originalnosti doktorske disertacije, odnosno utvrđeni procenat podudarnosti, korišćenjem programa iThenticate iznosi 25%. Navedeno preklapanje se objašnjava činjenicom da je najznačajniji izvor podudarnosti preklapanje delova rečenice u tekstu disertacije sa sadržajem naučne publikacije koja je rezultat rada na izradi ove doktorske teze. Navedena publikacija je originalno naučno delo kandidata koji je u pomenutom radu prvi autor, pa je ovakav vid podudaranja nužan kao posledica opštih mesta i podataka, kao što je metodologija, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovog istraživanja koji su proistekli iz sadržaja doktorske teze. Osim toga, manje preklapanje je utvrđeno sa elektronskim verzijama drugih doktorskih disertacija koje su branjene na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu usled konzistentnog formatiranja doktorskih teza, kao i objavljenih radova koji sadrže brojne skraćenice i opšte prihvaćene patogenetske mehanizme nastanka promena u kostima pod uticajem alkohola. Navedeno je da je opisano preklapanje u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Grupu ispitanika sa alkoholnom cirozom jetre (*alcoholic liver cirrhosis* – ALC) koji su prethodno bili u najmanje jednogodnišnjoj stabilnoj apstinenciji od alkohola činilo je 48 bolesnika. U drugu grupu (*chronic alcohol abuse* – CAA) je razvrstano 73 bolesnika lečenih u Specijalnoj bolnici za bolesti zavisnosti koji su do momenta hospitalizacije prekomerno konzumirali alkohol, a nemaju cirozu jetre. Treću grupu je činio 51 ispitanik, sa verifikovanim hemoroidalnom bolešću, bez bilo kakvog drugog patološkog nalaza. Radi bolje homogenizacije uzorka svi učesnici ispitivanja su bili muškarci. Iz studije su prethodno isključeni bolesnici sa verifikovanim patološkim frakturama.

Inicijalno je prikazano poređenje biohemijskih parametara koji oslikavaju sintetsku i ekskretornu funkciju jetre, integritet hepatocita, elektrolitni i hormonski status koji su povezani sa koštanim metabolizmom. Na osnovu normalnosti rasporedele, primenjeni su adekvatni statistički testovi. Dobijeni rezultati očekivano pokazuju statistički značajno niže vrednosti serumskih albumina i fibrinogena, uz produženo protrombinsko vreme kod bolesnika sa cirozom jetre. Takođe, u ovoj grupi bolesnika je verifikovana izraženija holestaza, tumačena povišenim vrednostima ALP-a i GGT-a, praćenih rastom ukupnog i

konjugovanog bilirubina. Najniža vrednost vitamina D, 29,99 nmol/L, zabeležena je u grupi alkoholičara bez ciroze. Nešto veća koncentracija bila je kod bolesnika sa cirozom jetre 31,48 nmol/L, dok je u kontrolnoj grupi verifikovana viša vrednost, ali i dalje ispod donje granice referentnog opsega, 45,93 nmol/L. Suprotno očekivanom aktiviranju negativne povratne sprege, kod obe ispitivane grupe ne dolazi do adekvatnog odgovora, te su u poređenju sa kontrolnom grupom zabeležene značajno niže vrednosti PTH (ALC – 37,41 pg/ml, CAA – 36,82 pg/ml, kontrolna grupa – 71,12 pg/ml). Analiza polnih hormona pokazala je značajno niže vrednosti slobodnog testosterona (u ALC grupi $4,68 \pm 0,84$ nmol/L, u CAA grupi $7,83 \pm 1,37$ nmol/L), uz povišene vrednosti SHBG ($p < 0,001$) i LH ($p = 0,001$).

Osteodenzitometrijom kuka, nakon prilagođavanja rezultata za BMI ($26,87 \text{ kg/m}^2$) su dobijene lošije vrednosti svih ispitivanih parametara kod bolesnika sa cirozom jetre u poređenju sa kontrolnom grupom, ali je statistička značajnost potvrđena samo analizom BMD intertrohanterične regije (ALC $1,08 \pm 0,02 \text{ g/cm}^2$, kontrolna grupa $1,16 \pm 0,02 \text{ g/cm}^2$, $p = 0,011$) i T skora (ALC $-0,49 \pm 0,12$, kontrolna grupa $-0,07 \pm 0,12$, $p = 0,046$). Poređenjem CAA i kontrolne grupe, izdvaja se takođe smanjen BMD intertrohanterične regije kod alkoholičara bez ciroze (CAA $1,07 \pm 0,02 \text{ g/cm}^2$, kontrolna grupa $1,16 \pm 0,02 \text{ g/cm}^2$, $p = 0,004$). Analiza strukturnih parametara kuka kod ALC i kontrolne grupe nije pokazala značajnu razliku na vratu i intertrohanteričnoj regiji femura, dok su poređenjem ED i CSA na telu femura dobijene statistički niže vrednosti kod bolesnika sa cirozom jetre. Takođe, na telu butne kosti su zabeleženi značajno lošiji rezultati po pitanju PD, CSA, CSMI i SM kod alkoholičara u poređenju sa kontrolnom grupom. FRAX skor je pokazao da kod bolesnika sa cirozom jetre kao i kod onih koji prekomerno konzumiraju alkohol a nemaju cirozu, postoji statistički veći rizik od značajnih patoloških fraktura povezanih sa osteoporozom (ALC 3,45, CAA 3,44, kontrolna grupa 2,63, $p = 0,001$), kao i frakture kuka (ALC 0,13, CAA 0,20, kontrolna grupa 0,08, $p < 0,001$).

Rezultati osteodenzitometrije lumbalnog dela kičme pokazuju da je najniža vrednost T skora zabeležena kod bolesnika sa ALC (ALC $-1,03 \pm 0,21$, CAA $-0,33 \pm 0,19$, kontrolna grupa $-0,47 \pm 0,21$). Još značajniji je podatak da je mikroarhitektura kosti značajno narušena kod bolesnika sa ALC (TBS $1,18 \pm 0,02$) u poređenju sa CAA (TBS $1,28 \pm 0,02$), $p = 0,004$ i kontrolnom grupom (TBS $1,31 \pm 0,02$), $p < 0,001$.

Ispitivanje koštanih biomarkera pokazalo je da su najizraženije promene zabeležene kod bolesnika sa ALC. Naime, vrednost β -CTX kod bolesnika sa cirozom jetre ($6202,10 \pm 437,96 \text{ pg/mL}$) bila je značajno viša u poređenju sa kontrolnom grupom ($4224,12 \pm 497,75$), p

= 0,011, dok poređenjem CAA i kontrolne grupe nije utvrđena statistički značajna razlika. Pažnju privlači rezultat koji ukazuje da je u obe ispitivane grupe verifikovana viša vrednost OPG u odnosu na kontrolnu grupu, sa statističkom značajnošću u poređenju ALC i kontrolne grupe ($p < 0,001$), a da se RANKL nije značajnije razlikovao u sve 3 grupe. Ipak, odnos RANKL/OPG bio je značajno snižen u obe ispitivane grupe i u poređenju sa kontrolnom je zabeležena statistička značajnost (ALC i kontrolna grupa $p = 0,003$; CAA i kontrolna grupa $p = 0,004$). Takođe, IGF-1 je bio značajno snižen kod bolesnika sa ALC (38,60 ng/ml) i CAA (35,31 ng/ml) u odnosu na kontrolnu grupu (52,72 ng/ml) (ALC i kontrolna grupa $p = 0,001$; CAA i kontrolna grupa $p < 0,001$).

Poređenje bolesnika sa ALC koji su razvrstani po Child Pugh klasifikaciji u 3 stadijuma nije pokazalo značajnije razlike, odnosno tumačenjem osteodenzitometrije kuka i lumbalne kičme, strukturne analiza kuka i koštanih bio markera nije dokazano da promene na kostima prate stepen insuficijencije jetre.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Epidemiološke studije su pokazale da je prevalenca osteoporozе kod bolesnika koji imaju cirozu jetre značajno veća u odnosu na opštu populaciju i iznosi od 12% do čak 75% (Patel i sar, 2015; Ehnert i sar 2019). Kod ovih bolesnika dolazi do oštećenja kortikalne i trabekularne komponente kosti, kao i narušavanja mikroarhitekture, što sve skupa dovodi do povećane fragilnosti. Patološke frakture se mogu javiti kod 40% ovih bolesnika (Compston i sar, 2019; Mansueto 2013). Diamond i sar. (1990) su dokazali da broj patoloških fraktura značajno raste, do čak 71%, ukoliko je pridružen i hipogonadizam, što je čest nalaz kod bolesnika sa cirozom jetre. Velike studije sprovedene u Tajvanu (Chang i sar, 2020) i Danskoj (Montomoli i sar, 2018) na bolesnicima sa frakturom kuka, pokazale su da bolesnici sa cirozom jetre imaju značajno veći rizik od komplikacija u vidu infekcije, sepse, osteomijelitisa, urinarnih infekcija, ulkusne bolesti, uz povećanu stopu smrtnosti.

Konзумiranje većih količina alkohola, nezavisno od ciroze jetre, dovodi do promena na kostima (Peris i sar, 1995). Najpre dolazi do smanjivanja stepena diferencijacije osteogenih matičnih ćelija (Cui i sar. 2006), a potom i do ispoljavanja direktnog toksičnog efekta na osteocite i osteoblaste uz stimulaciju aktivnosti osteoklasta, što posledično dovodi do smanjivanja mineralne koštane gustine (Maurel i sar, 2011). Godos i sar. (2022) su dokazali da ljudi koji konzumiraju 3, odnosno 4 alkoholna pića dnevno, imaju značajno veći rizik od preloma kuka (1,33, odnosno 1,59).

Masuda i sar. (1989) su dokazali da čak 90% bolesnika sa cirozom jetre koji su na listi čekanja za transplantaciju jetre ima snižene vrednosti vitamina D. Međutim kod bolesnika sa cirozom jetre, kao i kod ljudi koji prekomerno konzumiraju alkohol ne dolazi do adekvatnog odgovora negativne povratne sprege, u smislu rasta vrednosti PTH. Kod bolesnika sa ALC mehanizam ovog defekta nije poznat, dok se kod alkoholičara to može objasniti privremenim i reverzibilnim uticajem alkohola na sekreciju PTH (Diez-Ruiz i sar, 2010; Monegal i sar, 1997), što je u skladu sa dobijenim rezultatima u ovoj studiji.

Najbolji pokazatelj uticaja i značaja hormonskog statusa na kosti jeste mehanizam nastanka primarne osteoporoze kod žena u menopauzi, kada dolazi do redukcije koncentracije estrogena. Slične promene nastaju kod muškaraca sa hipogonadizmom (Karan i sar, 2001). Ipak, radi što bolje homogenizacije uzorka u ovu studiju su uključeni samo muškarci. Dobijeni rezultati idu u prilog adekvatnog odgovora negativne povratne sprege, jer usled pada vrednosti testosterona, dolazi do rasta vrednosti LH i SHBG u obe ispitivane grupe.

Brojne studije su objavljene kao rezultat ispitivanja mineralne koštane gustine kod bolesnika sa cirozom jetre i onih koji prekomerno konzumiraju alkohol, međutim dobijeni rezultati su vrlo heterogeni. Dok pojedine studije opisuju smanjen BMD kuka kod bolesnika sa cirozom jetre (Mahmoudi i sar, 2011), druge nisu utvrdile razliku u poređenju sa kontrolnom grupom (Lupoli i sar, 2016). Slična diskrepanca se opisuje kada je u pitanju BMD lumbalne kičme, gde su u pojedinim studijama dobijene snižene vrednosti (Mahmoudi i sar, 2011; Lupoli i sar, 2016), dok u drugima nisu opisane razlike (Carey i sar, 2003). Kada je u pitanju uticaj alkohola, studije su uglavnom saglasne da male količine alkohola imaju protektivno dejstvo na kosti, dok sa druge strane konzumiranje 3 ili više standardnih pića dnevno (30 g alkohola) ima štetno dejstvo (Godos i sar, 2022; Cho i sar, 2018). Brojni su razlozi pomenutih razlika: heterogenost uzorka (ispitivane i kontrolne grupe), nedovoljan broj ispitanika, neadekvatna klasifikacija prema stadijumu bolesti, polu, starosti, nekonzistentno tumačenje laganog, umerenog i prekomernog konzumiranja alkohola (Malik i sar, 2009; Diez-Ruiz i sar, 2010; Culafic i sar, 2015). Rezultati ove studije ipak upućuju da je po pitanju BMD najpogođeniji intertrohanterični deo femura u obe ispitivane grupe. Osim osteodenzitometrije, utvrđeno je da TBS ima veliki uticaj na predikciju patoloških fraktura kičmenih pršljenova. TBS je snižen kod 35% bolesnika sa cirozom jetre, a utvrđena je pozitivna korelacija sa BMD i negativna korelacija sa životnom dobi i BMI (Ogiso i sar, 2022), što je u skladu i sa rezultatima ove studije.

Činjenica da do patoloških fraktura femura dolazi i kod bolesnika sa urednim BMD, upućivala je na potrebu za dodatnim ispitivanjem. Strukturna analiza kuka je pokazala da promene u pojedinim regionima femura nastaju različitim intenzitetom. Ovde se takođe beleže heterogeni rezultati. Dok pojedine studije potvrđuju da do najvećeg oštećenja dolazi u regiji vrata (Culafic i sar, 2015), druge opisuju da je najpogođeniji intertrohanterični region (Jadzic i sar, 2021). Rezultati ove studije pokazuju da su najizraženije strukturne promene nastale u telu femura, iako i vrat i intertrohanterični deo femura nisu bili pošteđeni u obe ispitivane grupe.

Studije koje su sproveli Pasco i sar. (2021) i Casanova-Lara i sar. (2014) ističu značaj FRAX skora za predikciju preloma kuka, kao i drugih patoloških fraktura povezanih sa osteoporozom, sa ciljem da se prepoznaju bolesnici sa povećanim rizikom kako bi se pravovremeno primenila adekvatna terapija. Dokazano je da ljudi koji konzumiraju više od 30 g alkohola dnevno imaju povišene vrednosti obe frakcije FRAX skora. Iako sadrži 11 parametara i dalje se traga za faktorima koji bi mogli unaprediti predikciju preloma (Pasco i sar, 2021). Rezultati ove studije su saglasni sa literalnim podacima i potvrđuju povećan desetogodišnji rizik od patoloških fraktura kod obe ispitivane grupe.

Alternativu do sada opisanom ispitivanju predstavljaju koštani biomarkeri koji odlično oslikavaju konstantne promene u kostima u smislu formiranja i degradacije, odnosno remodelovanja kosti. U tom smislu može se određivati osteokalcin koji kao produkt osteoblasta predstavlja marker formiranja kosti. U studiji koju su sproveli Culafic i sar. (2015) dokazano je da 85% bolesnika sa cirozom jetre ima snižene vrednosti osteokalcina. Sa druge strane β -CTX je odličan pokazatelj resorpcije kosti i povišen je kod 37% bolesnika sa cirozom jetre (Culafic i sar, 2015). Tumačeći resorpciju kosti kroz β -CTX, zaključeno je da male do umerene koncentracije alkohola dovode do njenog smanjivanja (Sripanyakorn i sar, 2009). Rezultati ovog istraživanja nas upućuju na zaključak da je kod bolesnika sa ALC dominantni process oštećenja kosti povećana resorpcija, dok se osteokalcin i β -CTX nisu značajno razlikovali kod ljudi koji prekomerno konzumiraju alkohol u poređenju sa kontrolnom grupom.

IGF-1 se najvećim delom proizvodi u hepatocitima, te se može koristiti za procenu sintetske funkcije jetre, ali osim toga proizvodi se i u brojnim drugim ćelijama uključujući i osteoblaste (Yakar i sar, 2002). Studije sprovedene na animalnim modelima pokazuju da bez IGF-1 sekretovanog iz jetre, što smanjuje njegovu koncentraciju za 75%, dolazi do značajnih promena na kostima. Smanjuje se periostealna cirkumferenca, CSA i BMD kortikalne kosti,

dok je trabekularna kost pošteđena (Yakar i sar, 2002). Takođe, kod ljudi koji konzumiraju velike količine alkohola, beleže se snižene vrednosti IGF-1. Prezentovani literalni podaci su u skladu sa rezultatima navedenim u ovom istraživanju.

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju da uprkos povišenoj vrednosti OPG u obe ispitivane grupe u odnosu na kontrolnu grupu, nije verifikovan rast vrednosti RANKL, što je u skladu sa podacima iz literature (García-Valdecasas-Campelo i sar, 2006; Moschen i sar, 2005). Povišene vrednosti OPG kod ALC i CAA se tumače kao posledica hronične inflamacije, što vodi ka povećanoj resorpciji kosti (Prystupa i sar, 2016).

Rezultati ispitivanja promena na kostima kod bolesnika sa cirozom jetre u svetlu progresije bolesti i klasifikaciji prema Child Pugh ili MELD skor su nisu konzistentni. Dok pojedine studije nisu pokazale korelaciju između progresije insuficijencije jetre i osteoporotičnih promena (Wakolbinger i sar, 2019; Loria i sar, 2010), druge su potvrdile da MELD skor negativno koreliše sa BMD kuka i rizikom od patoloških fraktura (Ogiso i sar, 2022; Wibaux i sar, 2011). U ovoj studiji nisu utvrđene značajnije razlike u poređenju bolesnika sa cirozom jetre razvrstanih prema Child Pugh klasifikaciji.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Stulic M**, Jadzic J, Dostanic N, Zivkovic M, Stojkovic T, Aleksic J, Stojkovic S, Stojkovic Lalosevic M, Vojnovic M, Vlasisavljevic Z, Martinov Nestorov J, Nikolic T, Culafic Vojinovic V, Culafic D, Djonic D. Clinical Indicators of Bone Deterioration in Alcoholic Liver Cirrhosis and Chronic Alcohol Abuse: Looking beyond Bone Fracture Occurrence. *Diagnostics* 2024; 14(5): 510. (doi.org/10.3390/diagnostics14050510). (M22, IF 3,0).
2. **Štulić M**, Čulafić Đ, Đonić D. Uticaj alkohola na fragilnost kosti. *Medicinski podmladak*. DOI 10.5937/mp76-49230. (nekategorizovan).

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Klinički pokazatelji propadanja koštanog tkiva u alkoholnoj cirozi jetre i hroničnom alkoholizmu bez ciroze**“ dr Miloša Štulića, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju promena na kostima koje se razvijaju pre nego što nastanu patološke frakture kod bolesnika sa cirozom jetre i onih koji prekomerno konzumiraju alkohol. Osteodenzitometrija kuka je pokazala da se najmanja koštana mineralna gustina nalazi u intertrohanteričnoj regiji femura obe ispitivane grupe, dok analiza lumbalnog dela

kičme ukazuje na najlošiju vrednost T skora kod bolesnika sa ALC, koja je uz to praćena i najvećim promenama u mikroarhitekturi kosti. Kod obe ispitivane grupe bolesnika, u poređenju sa kontrolnom grupom, najlošiji rezultatu strukturne analize kuka zabaleženi su na telu femura, dok su obe frakcija FRAX skora bile povišene, jasno ukazujući za povećan rizik od patoloških fraktura. Bolesnici sa cirozom jetre imali su značajno veće vrednosti β -CTX i OPG, dok su IGF-1 i odnos RANKL/OPG bili sniženi. Kod bolesnika koji prekomerno konzumiraju alkohol, u poređenju sa kontrolnom grupom, beleže se značajno niže vrednosti IGF-1 i odnosa RANKL/OPG. Step en insuficijencije jetre nije značajno uticao na osteoporotične promene na kostima.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Miloša Štulića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.07.2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Marija Đurić

Prof. dr Aleksandra Pavlović Marković

Prof. dr Željka Savić

Mentor:

Prof. dr Đorđe Čulafić

Mentor:

Prof. dr Danijela Đonić
