

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 01.12.2016. godine, broj 5940/8, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„POVEZANOST NIVOVA VITAMINA D I POJAVE SARKOPENIJE I OSTEOPENIJE
KOD ŽENA SA METABOLI KIM SINDROMOM U POSTMENOPAUZI “**

kandidata mr.dr Miljanke Vuksanovi , zaposlenog u Klini ko bolni kom centru „Zvezdara“ na Klini kom odeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u Beogradu.

Mentor je Prof. Dr Teodora Belji Živkovi

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Svetlana Vujovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Miloš Žarkovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Božo Trbojevi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Miljanke Vuksanovi napisana je na ukupno 114 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 12 slika, 44 tabela i 21 grafikon. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** se govori o vitaminu D, njegovoj sintezi i metabolitima, vitamin D receptoru, autokrinoj i parakrinoj aktivnosti vitamina D kao i njegovom cirkadijalnom ritmu i sezonskim varijacijama u koncentraciji. Tako e je navodi o onsuicijenciji vitamina D u Svetu. Jasno je definisana dijagnoza hipovitaminoze D i metode odre ivanja serumske koncentracije

25(OH)D. Tako e se govori o efektima vitamina D na kosti, miši e i metaboli ki sindrom koji su bili predmet istraživanja ove doktorske disertacije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Utvrditi prose ne koncentraciju vitamina D kod žena u postmenopauzi. Uticaj vitamina D na koštanu mineralnu gustinu, miši nu masu i miši nu snagu . Tako e kao cilj rada navedeno je ispitvanje uticaja vitamina D na telesni sastav i metaboli ke parametre.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o opservacionoj, analiti koj studiji serije slu ajeva, koja je obuhvatila 101 ispitanicu ženskog pola životne dobi 45 – 70 godina starosti. Uklju ene su zdrave žene u ranom i kasnom postmenopauznom periodu. Ispitanice su regrutovane u Kabinetu za osteoporozu, KO za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KBC “Zvezdara”. Sve ispitanice su pro itale informisani pristanak o studiji i usmeno su se saglasile sa u eš em u njoj. Studija je odobrena na Eti kom odboru, KBC „Zvezdara“ u Beogradu. Studija je planirana u skladu sa eti kim standardima Helsinške deklaracije (Revidirana verzija, 1983. godina) i u skladu sa pravilima Eti kog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Detaljno je opisan na in intervjuisanja pacijenata, kao i kriterijumi za uklju enje u studiju, kao i kriterijumi za isklju enje iz studije. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uklju enja u studiju. Sva statistika je ura ena koriš enjem IBM SPSS Statistics 23.0.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

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

Zaklju ci prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 200 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ispitanice su bile prose ne starosti $57,16 \pm 5,71$ godina. Kod ove grupe ispitanica po etak menopauze je bio sa $49,59 \pm 4,02$ godina. Trajanje menopauze u proseku je bilo $7,51 \pm 4,99$ godina. Prema dobijenom indeksu telesne mase (ITM) $28,03 \pm 4,65 \text{ kg/m}^2$, ispitivane postmenopauzalne žene bile su preterano uhranjene i imale su obim struka (OS) $91,56 \pm 10,85 \text{ cm}$. Prose na vrednost 25(OH)D iznosila je $39,43 \pm 16,73 \text{ nmol/L}$. U ovoj grupi nije bilo ispitanica sa normalnim koncentracijama vitamina D. Ve ina postmenopauzalnih žena, ak njih 76,2 % imalo je insuficijenciju vitamina D. Pacijentkinje su imale osteopeniju.

Iako su imale smanjenu mišićnu snagu kod ispitanica nije verifikovana smanjena mišićna te je isključeno prisustvo sarkopenije. Prosečna mišićna snaga je statistički značajno niža u odnosu na normative za datu životnu dob kao i za dijagnozu sarkopenije. Na ena je pozitivna korelacija između u 25OHD testa mišićne snage. Metabolički sindrom imalo je čak 69% ispitanica i potvrđena je korelacija 25OHD sa parametrima metaboličkog sindroma, obimom struka, glikemijom naštete, insulinemijom i indeksom telesne mase.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Insuficijencija vitamina D danas je veoma česta i poprima epidemijske razmere (Gonzalez Pardo V i sar., 2013). Oko 60% evropljanki ima insuficijenciju 25-hidroksivitamina D (25(OH)D) a 10% ima ozbiljan deficit vitamina D (Pérez-López FR i sar, 2012). U naših ispitanica njih 76,2% je imalo insuficijenciju vitamina D, a 23,8% deficit vitamina D. Koštana mineralna gustina naših ispitanica odgovarala je osteopeniji, a najlošiji T *score* imale su na vratu butne kosti. Koštana mineralna gustina naših ispitanica je statistički značajno pozitivno korelirala sa ITM i OS. Rezultati studija ukazuju da postoji značajna pozitivna korelacija između u BMD i indeksa telesne mase (ITM) (Mishra AK i sar., 2016; Black DM, i sar., 2001; Felson DT i sar., 1993). Poznato je da manjak vitamina D izaziva lošu mineralizaciju kosti i vodi smanjenoj koštanoj gustini. Rezultati ove studije govore u prilog postojanja pozitivna statistički značajne korelacije između u 25(OH)D i BMD merenih na sva tri mesta (kičma, vrat b.kosti, kuk) što je u skladu sa rezultatima drugih studija (Sadat-Ali M, i sar. 2011; Bischoff-Ferrari HA i sar.; 2004). Starenje kao što je već naglašeno je proces koji podrazumeva niz promena u telesnom sastavu koji vode smanjenju koštane mase, pojavi sarkopenije i osteoporoze. Ispitanice su imale smanjenu mišićnu snagu ali su imale otkriveno smanjenje mišićne mase. Cipriani C. naglašava da se značajno razlikuje mišićna snaga fertilnih žena pre menopauze i žena u postmenopauzi (Cipriani C i sar., 2012). Mišićna masa i snaga smanjuju se sa godinama ali pad snage je brži i prevazilazi očekivane vrednosti u odnosu na prisutan gubitak MM (Goodpaster BH, i sar., 2006). Nesklad u brzini gubitka mišićne mase i snage nastaje zbog progresivnog pogoršanja kvaliteta mišića. Odnosno postoji mišljenje da se prvo javlja smanjena mišićna snaga tj dinapenija pa tek potom sarkopenija. To je potvrdila Health ABC Study koja ukazuje da pad mišićne snage se javlja mnogo brži nego prateće smanjenje mišićne mase (Delmonico MJ i sar., 2009). Rezultati ukazuju na statistički značajnu pozitivnu korelaciju 25(OH) i testa mišićne snage što je u skladu sa rezultatima studije Tieland M. i saradnika (Tieland M i sar., 2013). Prevalenca metaboličkog sindroma (MS) u našoj grupi žena iznosila je 69,3%, a prema drugim studijama prevalencu MS kod postmenopausalnih

žena se kreće od 13,8% do preko 60% (Eshtiaghi R i sar, 2010; Janssen I i sar., 2008). Ispitivanjem povezanosti 25(OH)D i komponenti metaboličkog sindroma dobili smo da postoji negativna statistički značajna korelacija između 25(OH)D i OS, 25(OH)D i glukoze našće, 25(OH)D i HOMA-IR. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima studija koje potvrđuju prisustvo negativne korelacije između 25(OH)D i metaboličkog sindroma, insulinske rezistancije i - elijske funkcije (Scragg R i sar., 2004; Chiu KC i sar., 2004; Parker J i sar., 2010).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Miljanka Vuksanović, Gordana Mihajlović, Teodora Beljić Živković, Anđela Gavrilović, Jelena Zvekić Svorčan, Milica Marjanović Petković, Svetlana Vujović. **Cross-talk between muscle and bone in postmenopausal women with hypovitaminosis D.** Climacteric. 2017; 20(1):31-6. doi: 10.1080/13697137.2016.1249840.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**POVEZANOST NIVOA VITAMINA D I POJAVE SARKOPENIJE I OSTEOPENIJE KOD ŽENA SA METABOLIČKIM SINDROMOM U POSTMENOPAUIZI**“ mr. dr. Miljanke Vuksanović, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja vitamina D na koštano-mišićni sistem, njegov uticaj na telesni sastav i parametre metaboličkog sindroma. Ovom studijom je pokazano da manjak vitamina D izaziva lošu mineralizaciju kosti i vodi smanjenoj koštanoj gustini i pojave osteopenije/osteoporoze kod postmenopauzalnih žena. Potvrđena je povezanost vitamina D sa smanjenom mišićnom snagom i pojavom dinapenije, koja potom progredira ka smanjenju mišićne mase i funkcionalnoj nesposobnosti. Dinapenija je prvi signal koji nas upozorava na rizik od pojave sarkopenije. Test mišićne snage je jedan od važnih kliničkih alata koji nam pomaže da u svakodnevnom radu proverimo mišićni status kod postmenopauzalnih žena. On nas na indirektna in upozorava da kod žena sa smanjenom mišićnom snagom proverimo koncentraciju vitamina D. Smanjena mišićna snaga je povezana sa niskim koncentracijama 25(OH)D, a hronično stanje nedovoljnosti vitamina D vodi ka gubitku mišićne funkcije, mišićne mase, i pojavi sarkopenije. Postmenopauzalne žene sa insuficijencijom vitamina D imaju veći indeks telesne težine, veći obim struka i rizik od pojave metaboličkog sindroma. Veći procenat telesnih masti sreće se kod žena u postmenopauzi sa insuficijencijom 25(OH)D, koji je povezan sa parametrima metaboličkog sindroma i njegovom pojavom. Može se iz svega zaključiti da vitamin D predstavlja finu kariku koja povezuje tri osnovne telesne komponente - mišić, kosti i masno tkivo.

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 vešću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju mr dr Miljanki Vuksanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 24.02.2017.god

Članovi Komisije:

Prof. dr Svetlana Vujović

Prof. dr Miloš Žarković

Prof. dr Božo Trbojević

Mentor:

Prof dr Teodora Beljić Živković
