

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16-CK imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj određivanja vitamina D u pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2”

kandidata mr dr Sretena Kavarića, zaposlenog u Klinici za endokrinologiju Kliničkog centra Crna Gora u Podgorici, kao lekar specijalista interne medicine i subspecijalista endokrinolog. Mentor je Prof. dr Vera Popović Brkić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademi Prof.dr Nebojša Lalić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Milica Medić Stojanoska, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu
3. Prof dr Sandra Pekić Đurđević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Sretena Kavarića napisana je na 76 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, pacijenti i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 13 figura i 10 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je opisan istorijat vitamina D, kao i izvori vitamina D, metabolizam i biološke funkcije ovog vitamina. Data je definicija nedovoljnosti vitamina D i njena prevalenca. Opisana je uloga vitamina D u patogenezi dijabetes melitusa tipa 2 (DM tip 2). Prikazana su saznanja u uticaju vitamina D na funkciju β ćelija pankreasa, kao i ulozi vitamina D u insulinskoj rezistenciji. Definisano je mesto vitamina D u inflamatornim procesima kod gojaznih pacijenata i pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2. Opisan je receptorski polimorfizam za vitamin D, vezujući proteini za vitamin D, kao i ostali polimorfizmi udruženi sa dijabetes melitusom tipa 2. Istaknuto je mesto vitamina D u patogenezi gojaznosti i kardiometaboličkom riziku.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se utvrđivanju nivoa vitamina D u pacijenata sa DM tip 2 i u pacijenata sa DM tip 2 plus kardiovaskularna bolest (KVB). Cilj rada je bio da se ispita korelacija nivoa vitamina D sa antropometrijskim parametrima pacijenata (telesna težina, indeks telesne mase, obim struka), kao i sa metaboličkim statusom pacijenata (nivo holesterola, triglicerida i HbA1c). Takođe, određivana je procentualna zastupljenost pacijenata sa DM tip 2 koji imaju nedostatak vitamina D, nedovoljnost vitamina D i dovoljni nivo vitamina D, kao i procentualna zastupljenost pacijenata sa DM tip 2 plus KVB koji imaju nedostatak vitamina D, nedovoljnost vitamina D i dovoljni nivo vitamina D. Određivane su kliničke karakteristike pacijenata sa DM tip 2 podijeljenih u tri kategorije prema nivou vitamina D (nedostatak vitamina D, nedovoljnost vitamina D i normalan nivo

vitamina D). Određivan je nivo HbA_{1c}, holesterola i triglicerida kod pacijenata sa DM tip 2 podjeljenih u tri kategorije prema nivou vitamina D (nedostatak vitamina D, nedovoljnost vitamina D i dovoljan nivo vitamina D). Određivane su kliničke karakteristike pacijenata sa DM tip 2 plus KVB podijeljenih u tri kategorije prema nivou vitamina D (nedostatak vitamina D, nedovoljnost vitamina D i normalan nivo vitamina D). Određivan je nivo HbA_{1c}, holesterola i triglicerida kod pacijenata sa DM tip 2 plus KVB podjeljenih u tri kategorije prema nivou vitamina D (nedostatak vitamina D, nedovoljnost vitamina D i dovoljan nivo vitamina D). Definisani su prediktori nivoa 25(OH)D (antropometrijski, metabolički) kod pacijenata sa DM tip 2 i kod pacijenata sa DM tip 2 plus KVB.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je ispitivano 88 pacijenata sa DM tip 2 i 67 pacijenta sa anamnezom o istovremenom postojanju dva oboljenja DM tip 2 i KVB. Ovi pacijenti su upoređivani sa 87 zdravih ispitanika koji u anamnezi nijesu bolovali od DM tip2 ili KVB. Informisani pristanak za studiju dobijen je od svih pacijenata i od zdravih ispitanika. Protokol saglasnosti odobren je od Etičkog komiteta Kliničkog centra Crne Gore u Podgorici. Ispitivani su slijedeći parametri kod ispitanika: dob, tjelesna težina, visina, obim struka i izračunavan je indeks krte mase (BMI). Uzorci seruma sakupljeni su izjutra, nakon noćnog gladovanja. Iz uzoraka seruma određivani su: ukupni holesterol, trigliceridi, hemoglobin A_{1c}(HbA_{1c}) i nivo 25(OH)D. Uzorkovanje seruma urađeno je u periodu od početka jula do kraja septembra 2010g. HbA_{1c} određivan je imunoturbimetrijskom analizom, holesterol je određivan enzimatskom metodom, dok su trigliceridi određivani putem glicerol fosfat oksidaza metodologijom. Serumski nivo 25(OH)D određivan je komercijalnim enzimskim imunotestom. U statističkoj analizi korišćeni su parametrijski t-test, neparametrijski Mann-Whitney test i ANOVA. Analiziran je uticaj pola, dobi, težine, obima struka i BMI na nivo vitamina D. Analizirana je korelacija između antropometrijskih i metaboličkih parametara i nivoa vitamina D primjenom Spearman-ove korelacije. Korišćena je multipla regresiona analiza u određivanju prediktora nivoa vitamina D.

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.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 167 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Prema nivou vitamina 25(OH)D, svi ispitanici su podeljeni u tri kategorije: nedostatak vitamina D (manje od 15ng/ml), nedovoljnost vitamina D (15-20 ng/ml) i dovoljno vitamina D (preko 20 ng/ml). Procentualna zastupljenost pacijenata sa nedostatkom vitamina D i nedovoljnošću vitamina D je bila najveća (26.9%) u grupi pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 (DM tip 2) i kardiovaskularnom bolešću (KVB). Kod svih ispitanika, nivo vitamina 25(OH)D negativno je korelirao sa indeksom tjelesne mase i sa obimom struka. Kod svih ispitanika, nivo vitamina 25(OH)D nije korelirao sa metaboličkim parametrima (holesterol, trigliceridi, HbA_{1c}). Nije bilo značajne razlike u nivou vitamina D između muškaraca i žena u svim ispitivanim grupama. Nije bilo značajne razlike u nivou vitamina D između pacijenata sa hipertenzijom i sa normalnim arterijskim pritiskom. Kod pacijenata sa DM tip 2, njih 19 (21.6%) je imalo nedostatak vitamina D. Pacijenti sa DM tip 2 koji su imali nedostatak vitamina D imali su veću tjelesnu težinu i obim struma u poređenju sa pacijentima sa DM tip 2 koji su imali dovoljno vitamina D. Nivo holesterola i triglicerida je bio viši kod pacijenata sa DM tip 2 koji su imali nedostatak vitamina D u poređenju sa onim koji su imali nedovoljnost vitamina D ili dovoljan nivo vitamina D (> 20 ng/ml). Kod pacijenata sa DM tip 2 plus KVB, njih 18 (26.9%) je imalo nedostatak vitamina D. Nije bilo razlike u antropometrijskim parametrima (tjelesna težina, indeks tjelesne mase, obim struka) kod pacijenata sa DM tip 2 plus KVB u zavisnosti od nivoa vitamina D u krvi. Nije bilo razlike u metaboličkim parametrima (holesterol, trigliceridi, HbA_{1c}) kod pacijenata sa DM tip 2 plus KVB u zavisnosti od nivoa vitamina D u krvi. Najbolji prediktori nivoa vitamina D kod svih ispitanika bili su tjelesna težina, obim struka i indeks telesne mase. Kod pacijenata sa DM tip 2 prediktori nivoa vitamina D su bili tjelesna težina i obim struka. Kod pacijenata sa DM tip 2 plus KVB prediktor nivoa vitamina D bio je indeks tjelesne mase.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati doktorske disertacije dr Sretena Kavarića su pokazali da značajan procenat pacijenata sa tipom 2 dijabetes melitusa, pacijenata sa dijabetesom plus kardiovaskularna bolest, kao i kod zdravih ispitanika imaju nedostatak ili nedovoljnost vitamina D. Najveći nedostatak vitamina D zabeležen je kod pacijenata sa tipom 2 dijabetes melitusa plus kardiovaskularno oboljenje (kod 27% ovih pacijenata postoji nedostatak ili nedovoljnost vitamina D). Prevalenca nedostatka/ nedovoljnosti vitamina D u drugim studijama slična je rezultatima ove doktorske disertacije (Bischoff-Ferrari i sar., 2006; Wang i sar., 2008).

Pokazano je da postoji negativna korelacija između serumskih nivoa vitamina D, BMI i obima struka u pacijenata sa DM tipa 2, što je u skladu rezultatima drugih studija (Need i sar, 1993; Snijder i sar., 2005). Nije nađena razlika u serumskim nivoima vitamina D između muškaraca i žena, što je različito u odnosu na druge studije (van der Wielen i sar., 1995; Jacques i sar., 1997). Najznačajnija inverzna relacija bila je između nivoa 25(OH)D, BMI i obima struka. Objasnjeno je da negativan odnos između 25(OH)D i masnog tkiva nastaje usled porasta u mastima rastvorljivog vitamina D (u adipocitima). Postavljena je hipoteza da je vitamin D koji nastaje u koži ili da se unosi oralnim putem smešten u adipocite prije nego što se transportuje u jetru i konvertuje u 25(OH)D.

U literaturi postoje podaci da niski nivoi vitamina D mogu negativno uticati na glukoznu i insulinsku homeostazu, kardiovaskularni sistem, što dovodi do hiperglikemije, insulinske rezistencije, dijabetes melitusa tipa 2, arterijske hipertenzije, srčanog oboljenja i pada kognitivnih funkcija u starijoj populaciji (Zitterman i sar., 2005; Lewellyn i sar., 2010). Osobe sa nedostatkom / nedovoljno vitamina D u visočijem su riziku od nastanka intolerancije glikoze, insulinske rezistencije i metaboličkog sindroma, dok produženi tretman osteomalacije vitaminom D povećava insulinsku sekreciju i poboljšava glukoznu toleranciju (Boucher, 1998; Giulietti i sar., 2004).

Epidemiološki podaci i najveći broj studija pokazuju da smanjenje koncentracije vitamina D povećava rizik od nastanka DM tip 2 u odnosu na osobe koje nijesu u riziku (Boucher i sar., 1995; Scragg i sar., 1995; Baynes i sar., 1997; Isaia i sar., 2001; Cigolini i sar., 2006).

Podaci iz nekoliko eksperimentalnih studija pokazuju da bi nedostatak/ nedovoljnost vitamina D mogla promovisati gojaznost, usled povećane lipogeneze zbog povišenja paratireoidnog hormona koji povećava ulazak kalcijuma u adipocite (McCarty i sar., 2000).

Takođe, kardiovaskularni sistem je pod uticajem nedovoljnog nivoa vitamina D. Pacijenti sa srčanom slabošću imaju niže nivoe u plazmi 25(OH)D i 1,25(OH)₂D od ispitanika u kontrolnoj grupi (Zittermann i sar., 2003; Loncar i sar., 2011). Nedostatak/nedovoljnost vitamina D uočena je i kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i moždanim udarom.

Snaga ove studije je da je izabrana grupa pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 bez i sa kardiovaskularnom bolešću dovoljno velika i homogena. Kod svih pacijenata je određen nivo vitamina D u cirkulaciji i moguće je odrediti dozu vitamina D koja je potrebno da se primjeni u budućnosti radi nadoknade vitamina D. Potrebno je u budućnosti planirati prospektivne intervencijske studije supstitucije vitaminom D kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 sa ili bez kardiovaskularnog oboljenja u cilju procene efekta normalizacije nivoa vitamina D na parametre glikoregulacije, lipidni metabolizam, antropometrijske parametre i kardiovaskularnu funkciju.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Kavarić S, Vuksanović M, Bozović D, Jovanović M, Jeremić V, Radojčić Z, Pekić S, Popović V. Body weight and waist circumference as predictors of vitamin D deficiency in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Vojnosanit Pregl.* 2013; 70(2): 163-9.

2. Kavaric S, Vuksanovic M, Bozovic D, Pekic S, Popovic V. Vitamin D deficiency and hypertension in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Wulfenia* 2018; 25 (4): 26-45.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Značaj određivanja vitamina D u pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2**“ dr Sretena Kavarića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uloge vitamina D u razvoju šećerne bolesti tipa 2 (T2DM), dislipidemije, hipertenzije i drugih kardiovaskularnih oboljenja (KVO). Ovim istraživanjem utvrđivana je učestalost nedostatka vitamina D kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2, bez i sa KVO, koreliran je nivo vitamina D sa antropometrijskim i metaboličkim parametrima i određeni su prediktori nedostatka vitamina D. Navedeni rezultati ove doktorske teze pokazuju da je težak nedostatak vitamina D nađen kod 16.1% zdravih ispitanika, kod 21.6% pacijenata sa T2DM i kod 26.9% pacijenata sa T2DM i KVO. Dokazano je da pacijenti sa T2DM koji su imali nedostatak vitamina D imaju i povećanu telesnu težinu, obim struka, koncentraciju holesterola i triglicerida, u poređenju sa pacijentima sa T2DM koji su imali normalan nivo vitamina D. Koncentracija 25(OH)D u serumu korelirala je sa ITM i obimom struka kod svih ispitanika, ali nije korelirala sa metaboličkim parametrima (lipidi, HbA1c). Takođe, pacijenti sa T2DM i KVO koji su imali i arterijsku hipertenziju, imali su niže koncentracije vitamina D u poređenju sa zdravim ispitanicima. Nije bilo značajne razlike u koncentraciji vitamina D između normotenzivnih i hipertenzivnih pacijenata sa T2DM. Najbolji prediktori koncentracije vitamina D kod svih ispitanika bila je telesna težina, obim struka i ITM. Kod pacijenata sa T2DM, a posebno kod onih sa udruženim i KVO i nedostatkom vitamina D nadoknada ovog vitamina mogla bi da ima pozitivne efekte, ali još uvek nema dovoljno dokaza da se preporuča rutinska primena vitamina D.

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 Sretena Kavarića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 04.06. 2018.

Članovi Komisije:

Akademik Prof. dr Nebojša Lalić

Prof. dr Milica Medić Stojanoska

Prof. dr Sandra Pekić Đurđević

Mentor:

Prof. dr Vera Popović Brkić
