

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

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

„Povezanost unosa magnezijuma hranom i vodom sa krvnim pritiskom, hemodinamskim parametrima i funkcijom arterija kod obolelih od esencijalne arterijske hipertenzije“

kandidata dr Nikoline Banjanin, zaposlene na Institutu za Higijenu sa medicinskom ekologijom, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Mentor je prof. dr Goran Belojević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Draga Plećaš, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Milica Dekleva Manojlović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Maja Nikolić, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu

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 dr Nikoline Banjanin napisana je na ukupno 72 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, radne hipoteze, metod, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. U disertaciji se nalaze ukupno 34 tabele. Doktorska disertacija sadrži rezime na srpskom i na engleskom jeziku, podatke o mentoru i članovima komisije, biografiju kandidata i priloge.

U **uvodu** je dat detaljan pregled literature sa osvrtom na fiziološku ulogu magnezijuma u organizmu, izvore i potrebe za magnezijumom, značaj magnezijuma za poremećaje zdravlja i povezanost magnezijuma sa hipertenzijom.

Ciljevi rada su jasno i precizno definisani. Ciljevi doktorske disertacije su bili da se proceni unos magnezijuma hranom i vodom kod ispitanika sa esencijalnom arterijskom hipertenzijom, da se ispita povezanost magnezijuma unetog hranom i vodom i serumskog magnezijuma sa vrednostima krvnog pritiska, hemodinamskim parametrima i funkcijom arterija kod ispitanika sa esencijalnom arterijskom hipertenzijom i da se ispituju promene vrednosti krvnog pritiska, hemodinamskih parametara i funkcija arterija posle uzimanja oralnog preparata magnezijuma kod ispitanika sa esencijalnom hipertenzijom.

U poglavlju **metod** navedeno je da se istraživanje sastojalo iz dve faze, i to iz studije preseka (prva faza) i interventne studije (druga faza). Interventna studija je registrovana u Iranskom registru kliničkih studija (www.irct.ir; Registracioni broj: IRCT2017081535716N1). Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom i odobrili su je Etički odbor Kliničkog centra Srbije u Beogradu i Etički komitet medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. U prvu fazu istraživanja uključeno je 434 ispitanika sa dijagnozom esencijalne arterijske hipertenzije. U studiju nisu uključeni ispitanici sa oboljenjem bubrega, gastrointestinalnog trakta, dijabetesom melitusom, oboljenjima nadbubrežne, tireoidne i paratireoidne žlezde, anginom pektorisa, kongestivnom srčanom insuficijencijom, koarktacijom aorte, osobe koje imaju alergiju na hranu i lekove kao i trudnice i dojilje. Takođe, u studiju nisu uključeni ispitanici koji su imali infarkt miokarda, koronarnu revaskularizaciju i tranzitorni ishemijski atak kao niti osobe koje su poslednjih mesec dana uzimale oralne preparate magnezijuma. Urađena su sledeća ispitivanja i merenja: anketiranje ispitanika upitnikom (opšti podaci, pušačke navike, navike konzumiranja kafe, alkoholnih pića, flaširanih voda, flaširanih voda koje sadrže magnezijum, energetskih pića, procena fizičke aktivnosti, korišćenje preparata magnezijuma, lična i porodična anamneza, dijetetsko ispitivanje o vrsti, količini i načinu pripreme hrane koju su konzumirali tokom prethodna 24 sata na osnovu kojeg je proračunat unos magnezijuma hranom i vodom za piće); antropometrijska merenja (telesna visina i masa, obim struka); koncentracija serumskog magnezijuma; merenje krvnog pritiska impedansnom kardiografijom i sfigmomanometrom, merenje hemodinamskih parametara impedansnom kardiografijom i procena funkcije arterija arteriografom. Kod ispitanika je procenjen unos magnezijuma hranom i vodom i ispitana je povezanost magnezijuma unetog hranom i vodom i serumskog magnezijuma sa vrednostima krvnog pritiska, hemodinamskim parametrima i funkcijom arterija. U drugu fazu istraživanja uključeno je 48 ispitanika iz prve faze. U ovu fazu studije uključeni su samo ispitanici sa esencijalnom hipertenzijom na stalnoj antihipertenzivnoj terapiji koja nije promenjena najmanje prethodnih mesec dana. Terapija

nije menjana ni u toku mesec dana suplementacije magnezijumom u interventnoj studiji. Ispitanici su koristili preparat pod nazivom „Magnezijum 300 direkt“, granule sa 300 mg magnezijum oksida, proizvođača Hermes Arzneimittel GmbH, Nemačka koji odgovara kategoriji dodatka ishrani (dijetetski suplement). Tokom mesec dana ispitanici su jednom dnevno uzimali sadržaj jedne kesice preparata bez rastvaranja u vodi. Ispitanicima u interventnoj studiji na početku i na kraju studije urađena su sledeća ispitivanja i merenja: serumski magnezijum, merenje krvnog pritiska impedansnom kardiografijom i sfigmomanometrom, merenje hemodinamskih parametara impedansnom kardiografijom i procena funkcije arterija arteriografom. Interventnom studijom ispitane su promene vrednosti krvnog pritiska, hemodinamskih parametara i funkcije arterija posle uzimanja oralnog preparata magnezijuma.

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

Diskusija je napisana pregledno i jasno, uz prikaz podataka i rezultata iz drugih istraživanja i upoređenje sa rezultatima ove studije.

Zaključak sadrži najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada i preporuke za primenu suplemenata magnezijuma u lečenju hipertenzije.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 88 referenci.

B) Kratak opis dobijenih rezultata

U istraživanju je pokazano da je nutritivni unos magnezijuma kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom znatno ispod preporučenih vrednosti. Kod muškaraca dobi ≤ 30 godina unos je 2,4 puta manji od preporučenog, a kod žena iste dobi je 55,2% u odnosu na preporučeni. Kod muškaraca dobi ≥ 31 godina unos je 47,1 % u odnosu na preporučeni, a kod žena iste dobi je 56,2% od preporučenog. Nisu uočene statistički značajne razlike u ukupnom nutritivnom unosu magnezijuma između muškaraca i žena. Muškarci imaju statistički značajno veći unos magnezijuma vodom u odnosu na žene, prosečno za 6,0 mg za dob ≤ 30 godina i za 2,3 mg za dob ≥ 31 godina. Nema statistički značajne povezanosti između nutritivnog unosa magnezijuma i koncentracije magnezijuma u serumu. Postoji statistički značajna pozitivna povezanost koncentracije serumskog magnezijuma sa sistolnim krvnim pritiskom. Na svakih 0,1 mmol/L povećanja koncentracije magnezijuma u serumu

sistolni krvni pritisak (impedansna kardiografija) se povećava za 6,4 mmHg. Postoji statistički značajna negativna povezanost između nutritivnog unosa magnezijuma i indeksa rada levog srca. Na svakih 100 mg magnezijuma unetog hranom i vodom indeks rada levog srca smanjuje se za 0,2 kg*m/m². Nema statistički značajne povezanosti između unosa magnezijuma i serumskog magnezijuma sa funkcijom arterija na osnovu hemodinamskih parametara i vaskularne starosti određenih arteriografom. Posle suplementacije magnezijumom došlo je do sledećih statistički značajnih promena krvnog pritiska: sniženja sistolnog pritiska prosečno za 8,97 mm Hg i sniženja dijastolnog pritiska prosečno za 5,87 mm Hg. Posle suplementacije magnezijumom došlo je do sledećih statistički značajnih hemodinamskih promena: smanjenja sistemske vaskularne rezistencije prosečno za 236 dyn*s*m²/cm⁵, smanjenja indeksa rada levog srca prosečno za 0,4 kg*m/m² i smanjenja brahijalnog dijastolnog pritiska prosečno za 5,0 mm Hg.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ispitanici oba pola imali su manji prosečan unos magnezijuma hranom i vodom za 24 sata u odnosu na preporučeni nutritivni unos. Slični rezultati sa nižim nutritivnim unosom magnezijuma od preporučenog dobijeni su i u mnogim drugim studijama. Istraživanje sprovedeno u Kini pokazalo je da je prosečan nutritivni unos magnezijuma kod ispitanika obolelih od hipertenzije 315,9 mg/dan (Li i sar., 2009). Kod odraslih zdravih Korejanaca prosečan nutritivni unos magnezijuma hranom iznosio je 319±129 mg/dnevno kod muškaraca i 277±94 mg/dnevno kod žena (Choi i Weaver, 2017). Prosečna vrednost koncentracije magnezijuma u serumu bila je 0,84±0,06 mmol/L (raspon od 0,71 mmol/L do 1,03 mmol/L). Nije nađena statistički značajna razlika u koncentraciji magnezijuma u serumu između ispitanika muškog i ženskog pola. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima studije sprovedene u Japanu koji su takođe pokazali da ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti koncentracije magnezijuma u serumu između muškaraca i žena (Akizawa i sar., 2008). Kod ispitanika nije nađena statistički značajna povezanost između magnezijuma unetog hranom i vodom za 24 sata i vrednosti krvnog pritiska. Istraživanje sprovedeno u Koreji takođe nije pokazalo statistički značajnu povezanost između unosa magnezijuma hranom i rizika za visok krvni pritisak (Choi i Bae, 2015). I multicentrična prospektivna kohortna studija sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama nije našla statistički značajnu povezanost između nutritivnog unosa magnezijuma i incidentne hipertenzije (Peacock i sar., 1999). Međutim, sa druge strane, rezultati nekih drugih studija pokazali su

drugačije rezultate. Naime, ukazano je na negativnu korelaciju između unosa magnezijuma hranom i sistolnog i/ili dijastolnog krvnog pritiska kod muškaraca i/ili žena (Joffres i sar., 1987; Kim i Choi, 1988; Mizushima i sar., 1998). U ovoj studiji je nađena statistički značajna pozitivna korelacija između serumskog magnezijuma i sistolnog krvnog pritiska. Međutim, između serumskog magnezijuma i dijastolnog krvnog pritiska merenog sfigmomanometrom i impedansnom kardiografijom nije nađena statistički značajna povezanost. Rezultati studija koje su ispitivale povezanost između serumskog magnezijuma i hipertenzije nisu homogeni. Naime, sa jedne strane, navodi se da ne postoji povezanost između serumskog magnezijuma i pojave hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti (Khan i sar., 2010). Sa druge strane, studija sprovedena u SAD-u pokazala je da je serumski magnezijum u negativnoj korelaciji sa sistolnim i dijastolnim pritiskom kod oba pola bele rase (Ma i sar., 1995). Rezultati ovog istraživanja su pokazali statistički značajnu negativnu povezanost između magnezijuma unetog hranom i vodom za 24 sata i indeksa rada levog srca. Nije uočena povezanost između koncentracije serumskog magnezijuma i hemodinamskih parametara. Studija koja je analizirala uticaj infuzije magnezijuma na hemodinamski status pacijenta koji su podvrgnuti aortokoronarnom bajpasu pokazala je da pacijenti koji su podvrgnuti hirurškom zahvatu na srcu imaju korist od primene magnezijuma u pre bajpas fazi. Zbog svog vazodilatatornog efekta magnezijum smanjuje izlazni otpor leve komore i poboljšava funkciju srčane pumpe (Marichal i sar., 1992). U ovoj studiji nije nađena statistički značajna povezanost između magnezijuma unetog hranom i vodom za 24 sata i hemodinamskih parametara određenih arteriografom i vaskularne starosti, kao ni između serumskog magnezijuma i hemodinamskih parametara određenih arteriografom i vaskularne starosti. Studija sprovedena kod osoba obolelih od esencijalne hipertenzije navodi da ne postoji statistički značajna povezanost između serumskog magnezijuma i ukupnog perifernog otpora, minutnog volumena i brzine pulsnog talasa, ali da je nađena statistički značajna negativna povezanost između serumskog magnezijuma i augmentacijskog indeksa (Afsar i Elsurer, 2014). Pokazano je i da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima augmentacijskog pritiska, augmentacijskog indeksa i augmentacijskog indeksa 75 između pacijentkinja sa niskim i normalnim vrednostima serumskog magnezijuma (Cunha i sar., 2013). Koncentracija serumskog magnezijuma se nije značajno promenila posle suplementacije magnezijumom u ovoj studiji. Ovaj nalaz je u saglasnosti sa ostalim interventnim studijama sličnog trajanja (Nielsen i sar., 2010; Asemi i sar., 2015). Značajan porast koncentracije serumskog magnezijuma može se očekivati samo kod pacijenata sa hipomagnezijemijom (koncentracije niže od 0.70 mmol/L) (Nielsen i sar., 2010) ali u ovom uzorku ispitanika najniža koncentracija serumskog magnezijuma na početku

studije bila je 0.74 mmol/L. Međutim, u dužim interventnim studijama sa srednjim trajanjem od 12 nedelja, može se očekivati značajan porast koncentracije serumskog magnezijuma posle suplementacije magnezijumom čak i kod pacijenata sa koncentracijom serumskog magnezijuma od 0.758 mmol/L (Costello i sar., 2016). Posle jednomesečne suplementacije magnezijumom došlo je do statistički značajnog smanjenja vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Takođe, i vrednosti srednjeg arterijskog pritiska bile su statistički značajno niže. Meta-analiza 22 interventne studije pokazala je da unos suplemenata magnezijuma u količini ≥ 370 mg/dan kod osoba obolelih od hipertenzije ima veću efektivnost u smanjenju vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na unos magnezijuma u dozi manjoj od 370 mg/dan. Prosečno sniženje sistolnog krvnog pritiska iznosilo je 3-4 mmHg, a dijastolnog krvnog pritiska 2-3 mmHg pri konzumiranju suplemenata magnezijuma u trajanju od 3 do 24 nedelje (srednje trajanje 11.3 nedelja) (Kass i sar., 2012). Rezultati studija o povezanosti unosa magnezijuma i krvnog pritiska nisu homogeni. Dvostruko slepa randomizovana studija sprovedena kod osoba obolelih od esencijalne hipertenzije pokazala je da nakon tri meseca suplementacija magnezijumom u dozi od 40 mmol/L dnevno u poređenju sa placebo tretmanom nije imala efekat na vrednosti krvnog pritiska (Zemel i sar., 1990). Eksperimentalna studija sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama pokazala je da suplementacija magnezijumom tokom 16 nedelja u dozi od 14 mmol (336 mg) magnezijuma dnevno nema efekat na sniženje krvnog pritiska kod normotenzivnih žena koje imaju nizak uobičajen unos magnezijuma u poređenju sa placebo grupom (Sacks i sar., 1998). Pri istraživanju uticaja suplementacije magnezijumom na parametre funkcije arterija procenjenih arteriografom u interventnoj studiji je pokazano statistički značajno smanjenje vrednosti brahijalnog dijastolnog krvnog pritiska posle suplementacije magnezijumom. Sa druge strane, nisu nađene promene brahijalnog sistolnog krvnog pritiska, brahijalnog pulsog pritiska, srednjeg arterijskog pritiska, pulsa, brahijalnog augmentacijskog indeksa, brahijalnog augmentacijskog indeksa 75, centralnog sistolnog krvnog pritiska, centralnog pulsog pritiska, centralnog augmentacijskog indeksa, centralnog augmentacijskog indeksa 75, trajanja ejakcije leve komore, područja dijastolne refleksije, indeksa sistolnog područja, indeksa dijastolnog područja, brzine širenja aortnog pulsog talasa i vremena vraćanja posle jednomesečne suplementacije magnezijumom. Randomizivana dvostruko slepa studija takođe je pokazala da oralna suplementacija magnezijumom nema efekat na parametre krutosti arterija (Cunha i sar., 2017).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Banjanin N, Belojevic G. Changes of Blood Pressure and Hemodynamic Parameters after Oral Magnesium Supplementation in Patients with Essential Hypertension-An Intervention Study. *Nutrients* 2018 May 8;10(5). pii: E581. doi: 10.3390/nu10050581. (M21, IF=3.550).

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Ovo istraživanje predstavlja originalan doprinos nauci u kojem je kombinovan dizajn studije preseka i interventne studije uz korišćenje najsavremenije dijagnostičke metode električne bioimpedance u proučavanju značaja magnezijuma za regulaciju krvnog pritiska. Rezultati studije ukazuju da je prosečan nutritivni unos magnezijuma kod obolelih od hipertenzije znatno ispod preporučenih vrednosti i da je suplementacija magnezijumom preporučljiva uz antihipertenzivnu terapiju zbog sinergističkog efekta. Naučni doprinos ovog istraživanja ogleda se u hemodinamskom razjašnjenju antihipertenzivnog efekata magnezijuma kroz snižavanje periferne vaskularne rezistencije i rada levog srca.

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 Nikoline Banjanin i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 07.06.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Draga Plećaš

Prof. dr Milica Dekleva Manojlović

Prof. dr Maja Nikolić

Mentor:

Prof. dr Goran Belojević
