

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća 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 METABOLIČKIM SINDROMOM U POSTMENOPAUZI “**

kandidata mr.dr Miljanke Vuksanović, zaposlenog u Kliničko bolničkom centru „Zvezdara“ na Kliničkom odeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u Beogradu.

Mentor je Prof. Dr Teodora Beljić Živković

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Svetlana Vujović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Miloš Žarković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Božo Trbojević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

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 Miljanke Vuksanović napisana je na ukupno 114 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci 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 skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** se govori o vitaminu D, njegovoj sintezi i metabolitima, vitamin D receptoru, autokrinom i parakrinom aktivnosti vitamina D kao i njegovom cirkadijalnom ritmu i sezonskim varijacijama u koncentraciji. Takođe je navodi o insuficijenciji vitamina D u Svetu. Jasno je definisana dijagnoza hipovitaminoze D i metode određivanja serumske koncentracije

25(OH)D. Takođe se govori o efektima vitamina D na kosti, mišiće i metabolički sindrom koji su bili predmet istraživanja ove doktorske disertacije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Utvrditi prosečne koncentraciju vitamina D kod žena u postmenopauzi. Uticaj vitamina D na koštanu mineralnu gustinu, mišićnu masu i mišićnu snagu. Takođe kao cilj rada navedeno je ispitivanje uticaja vitamina D na telesni sastav i metaboličke parametre.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o opservacionoj, analitičkoj studiji serije slučajeva, koja je obuhvatila 101 ispitanicu ženskog pola životne dobi 45 – 70 godina starosti. Uključene 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 pročitale informisani pristanak o studiji i usmeno su se saglasile sa učešćem u njoj. Studija je odobrena na Etičkom odboru, KBC „Zvezdara“ u Beogradu. Studija je planirana u skladu sa etičkim standardima Helsinške deklaracije (Revidirana verzija, 1983. godina) i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Detaljno je opisan način intervjuisanja pacijenata, kao i kriterijumi za uključanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju. Sva statistika je urađena korišćenjem 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.

Zaključci prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 200 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ispitanice su bile prosečne starosti $57,16 \pm 5,71$ godina. Kod ove grupe ispitanica početak 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) $91,56 \pm 10,85 \text{ cm}$. Prosečna 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. Većina postmenopauzalnih žena, čak 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. Nađena je pozitivna korelacija između 25OHD testa mišićne snage. Metabolički sindrom imalo je čak 69% ispitanica i potvrđena je korelacija 25OHD sa parametrima metaboličkog sindroma, obimom struka, glikemijom našte, 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 scor 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 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 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 očuvanu mišićnu masu. 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 postmenopauzalnih

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 našte, 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 β -ćelijske 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 Svorcan, 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 NIVOVA VITAMINA D I POJAVE SARKOPENIJE I OSTEOPENIJE KOD ŽENA SA METABOLIČKIM SINDROMOM U POSTMENOPAUZI**“ 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 koštane gustine 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 statusa kod postmenopauzalnih žena. On nas na indirektan način 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 žene 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 - mišiće, 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 veću Medicinskog fakulteta 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
