

UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET



IZVJEŠTAJ

o ocjeni podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske teze

PODACI O KOMISIJI

Na osnovu člana 149. Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni Glasnik Republike Srpske", br 73/10, 104/11, 84/12 i 108/13), člana 54. Statuta Univerziteta u Banjoj Luci i člana 18. Statuta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, Nastavno-naučno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, na sjednici održanoj dana 11.11.2014. godine, donijelo je Odluku broj: 18-3-797/2014 o imenovanju Komisije za ocjenu podobnosti teme i kandidata mr sc. med. Ljiljane Stanivuk za izradu doktorske teze pod nazivom:

"Uticaj nivoa vitamina D u serumu na glikoregulaciju i vaskularne komplikacije u osoba sa dijabetesom tip 2" u sastavu:

1. Dr Snježana Popović-Pejičić, redovni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, predsjednik;
2. Dr Nađa Vasiljević, redovni profesor, uža naučna oblast Higijena, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, član;
3. Dr Nela Rašeta, vanredni profesor, uža naučna oblast Patološka fiziologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član;
4. Dr Milka Mavija, docent, uža naučna oblast Oftalmologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član;
5. Dr Milan Skrobić, vanredni profesor, uža naučna oblast Nuklearna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član.

1. BIOGRAFSKI PODACI, NAUČNA I STRUČNA DJELATNOST KANDIDATA

1.1. Osnovni podaci i biografija kandidata

Osnovni podaci

Kandidat: Mr sc. med. Ljiljana Stanivuk

Adresa: Institut za javno zdravstvo Republike Srpske u Banjoj Luci,

Jovana Dučića 1, 78000 Banjaluka

Telefon: +387 51 232 433

Faks: +387 51 232 434

E-mail: drstanivuk@teol.net

BIOGRAFIJA

Mr sc. med. Ljiljana Stanivuk je rođena 10. 05. 1962. godine u Sanskom Mostu, gdje je završila osnovnu školu i gimnaziju. Diplomirala na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci 1988. godine s prosječnom ocjenom 7,95.

U periodu od 1992. godine do 2007. godine zaposlena je u JZU Dom zdravlja u Banjoj Luci, gdje je od 2001. do 2007. godine radila na mjestu načelnika Higijensko - epidemiološke službe. Od 2007. godine zaposlena u Institutu za javno zdravstvo Republike Srpske, gdje i danas radi, a od 2007. do 2010. radila je na mjestu načelnika službe Higijene. Specijalistički ispit iz Higijene - zdravstvene ekologije položila 1999. godine, a subspecijalistički ispit iz Ishrane zdravih i bolesnih ljudi 2006. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci. U toku 1997-1998. godine radila po ugovoru kao profesor iz predmeta higijena u Trgovinsko-turističko-ugostiteljskoj školi u Banjoj Luci. Godine 2002. angažovana kao stručni saradnik na Katedri za higijenu, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci.

Postdiplomski studij "Biomedicinska istraživanja" na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci završila sa prosječnom ocjenom 9,8, a 30.09. 2011. godine odbranila magistarsku tezu pod nazivom "*Procjena ishranjenosti učenika srednjih škola u Banjoj Luci, Prijedoru i Doboju*" na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci.

Stručna usavršavanja:

U toku 1998-1999. godine pohađala edukativni seminar iz oblasti "Higijena životnih namirnica" i "Kontrola voda", u organizaciji Andaluzijske škole za javno zdravstvo.

Godine 2007. završila stručni kurs organizovan od strane Referentnog centra RH za praćenje

ranog rasta i razvoja predškolske djece, pod nazivom "Rast i razvoj djece u RH". Tokom 2007. godine, pohađala i uspješno završila kurs "Jačanje kapaciteta za monitoring i evaluaciju zdravstvenog sistema u Republici Srpskoj."

Govori ruski jezik, služi se engleskim jezikom i posjeduje napredan nivo znanja za rad na računaru.

Učešće u projektima:

- U toku 2006-2007. učestvovala u projektu "Prevenција masovnih nezaraznih bolesti kod mladih uzrasta 14-18 godina i implementacija razvojnog savjetovišta na području opštine Prijedor". Naručilac projekta: HO Partner. Funkcija u projektu: glavni istraživač i član glavnog istraživačkog tima. Projekat odobren od strane Ministarstva zdravlja i socijalne zaštite RS.
- U toku 2007-2008. učestvovala u projektu "Istraživanje i prevencija poremećaja ishrane u ranoj adolescenciji" Naručilac projekta: grad Banja Luka. Projekt realizovan od strane IZJZ RS. Funkcija u projektu: glavni istraživač i član glavnog istraživačkog tima.
- Tokom 2010-2011. godine učestvovala u istraživanju "Ispitivanje opšteg zdravstvenog stanja stanovništva Republike Srpske, identifikovanje vodećih zdravstvenih problema, zdravstvenih potreba, stepena korišćenja zdravstvene zaštite i zadovoljstva korisnika pruženim zdravstvenim uslugama". Naručilac projekta: Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite RS i Euro Health Group. Uloga u projektu: supervizor za terenski rad.
- Tokom 2011-2012. učestvovala u projektu "Povećanje univerzalnog pristupa za populaciju pod povećanim rizikom" u komponenti "Potencijalni korisnici centara za dobrovoljno savjetovanje i testiranje (DPST) na HIV/AIDS u studentskoj populaciji u BIH". Naručilac projekta: Global Fond (GFATM) uz tehničku podršku Razvojnog programa Ujedinjenih Nacija (UNDP). Uloga u projektu: koordinator i član glavnog istraživačkog tima.
- Godine 2011-2012. učestvovala u projektu "Povećanje univerzalnog pristupa za populaciju pod povećanim rizikom" u komponenti "**Istraživanje rizičnog ponašanja u odnosu na HIV prevalencu u grupama pod povećanim rizikom (MSM, SW)**". Naručilac projekta: Global Fond (GFATM) uz tehničku podršku Razvojnog programa Ujedinjenih Nacija (UNDP). Uloga: supervizor za terenski rad.

- Tokom 2012. učestvovala u projektu "Ispitivanje učestalosti anemije i faktora koji dovode do anemije u opštoj populaciji u RS". Naručilac projekta: Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite RS i UNICEF. Uloga u projektu: član glavnog istraživačkog tima.
- Angažovana 2012. u projektu "Ispitivanje učestalosti anemije i faktora koji dovode do anemije u romskoj populaciji u RS". Naručilac projekta: Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite RS i UNICEF. Uloga u projektu: član glavnog istraživačkog tima.
- Angažovana u toku 2012. u projektu izrade "Smjernica za ishranu dojenčadi i djece predškolskog i školskog uzrasta". Naručilac projekta: Ministarstvo prosvjete i kulture RS, uz podršku Ministarstva zdravlja i socijalne zaštite RS, Ministarstva porodice, omladine i sporta RS, World Vision i UNICEF-a. Uloga u projektu: član radne grupe.
- Tokom 2013. godine učestvovala u projektu "Unapređenje zdravlja Roma u RS", podkomponenta "Podizanje svijesti mladih Romkinja (majki) o značaju zdrave ishrane njihove djece". Naručilac: Ministarstvo za ljudska prava i izbjeglice BiH. Uloga u projektu: član radne grupe.
- Tokom 2013/2014. godine angažovana u istraživanju "Procjena kvaliteta glikoregulacije i prisustva vaskularnih komplikacija u osoba sa šećernom bolešću u RS" kao podkomponenta Projekta "*Diabetes mellitus u Republici Srpskoj 2010-2013*". Naručilac: Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite RS. Uloga u projektu: glavni istraživač i član istraživačkog tima.

Članstvo u profesionalnim udruženjima:

- Član Komore doktora medicine Republike Srpske
- Član Društva doktora medicine Republike Srpske
- Član Udruženja za ishranu Republike Srbije
- Član Sekcije za higijenu Republike Srbije

BIBLIOGRAFIJA

Specijalistički rad:

"Ishrana studenata u studentskom centru u Banjoj Luci", Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, 1999. godine, uža naučna oblast: Higijena.

Subspecijalistički rad:

"Evaluacija ishranjenosti adolescenata starosne dobi od 14 do 18 godina u Banjoj Luci",

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, 2006. godine, uža naučna oblast: Higijena.

Magistarski rad:

"Procjena ishranjenosti učenika srednjih škola u Banjoj Luci, Prijedoru i Doboju", magistarski rad. Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, 2011. godine, uža naučna oblast: Higijena.

A Originalni naučni radovi objavljeni u cjelini u časopisu od međunarodnog značaja:

1. **Stanivuk Lj**, Stojisavljević D, Danojević D, Petrović V. Konzumiranje alkohola među srednjoškolskom omladinom. *Medicina danas* 2012;11(4-6):159-162
2. Todorović M, **Stanivuk Lj**, Kvaternik M, Petrović V. Stanje ishranjenosti djece predškolskog uzrasta. *Medicina danas* 2012; 11(4-6):155-158

B Originalni stručni radovi objavljeni u cjelini u časopisu od nacionalnog značaja:

1. Petrović V, Tešanović G, Vulić D, **Stanivuk Lj**, Popović Pejičić S. Učestalost metaboličkog sindroma kod osoba sa abdominalnom gojaznošću i njegova povezanost sa kardiovaskularnim oboljenjima. *Scripta Medica* 2007; 38 (1): 19-23
2. **Stanivuk Lj**, Stojisavljević D, Petković V, Petrović V. Ishranjenost adolescenta starosti od 14 do 18 godina u gradu Banjaluci. *Scripta Medica* 2006; 37 (1): 29.32

Ostali radovi i sažeci radova:

1. Danojević D, Šiljak S, Niškanoić J, **Stanivuk Lj**. Znanje, stavovi i ponašanje studenta Bosne i Hercegovine prema HIV/AIDS-u, Peti međunarodni kongres "Ekologija, zdravlje, rad, sport" Banja Luka, 2012, originalni naučni rad, Zbornik radova, Banja Luka 2012; (1): 396-404 (u cjelini objavljen rad)
2. Stojisavljević D, **Stanivuk Lj**, Danojević D, Šiljak S, Niškanović J. Navike u ishrani djece školskog uzrasta u Republici Srpskoj, Originalni naučni rad,, Četvrti međunarodni kongres "Ekologija, zdravlje, rad, sport", Zbornik radova Banja Luka, 2011 (2): 440-450 (u cjelini objavljen rad)
3. **Stanivuk Lj**, Lončarević N.: Epidemiološka situacija zaraznih gastrointerstinalnih bolesti na području grada Banja Luka u periodu 1999-2003. godine. XXXVIII Naučni skup sa međunarodnim učešćem, Dani preventivne medicine, Niš 2004.
4. Petrovic V, **Stanivk Lj**, Prvanov D, Loncarevic N, Pejic Milosavljevic L, Tesanovic G.: Correlation between nutrition intake and body weight in the population in

Banja Luka city (Bosnia- Herzegovina), 12 th Regional coference of Wonca Europe ESGP/ FM, Florence 2006, SP.22; 294.

5. **Stanivuk Lj**, Loncarevic N.: Distribution of the registered Zoonoses to Hygiene - Epidemiology Department Banja Luka from 2001-2005, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina. Peti međunarodni simpozijum o biocidima u javnom zdravlju i zaštiti životne sredine sa međunarodnim učešćem, Beograd 2006.
6. Petrović V, Tesanović G, **Stanivuk Lj**.: Prevalenca pušenja kod pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom. Prva međunarodna konferencija o prestanku pušenja, Banja Vrućica. Zbornik sažetaka. Institut za zaštitu zdravlja Republike Srpske Regionalni zavod Doboj, 2007;15-16.

Publikacije:

1. Danojević D, Stojisavljević D, Šiljak S, **Stanivuk Lj**, Niškanović J, et al. Potencijalni korisnici centara za dobrovoljno savjetovanje i testiranje (DPST) na HIV/AIDS u studentskoj populaciji u Bosni i Hercegovini: Izvještaj o rezultatima istraživanja, Banja Luka: Institut za javno zdravstvo RS, 2012, COBISS.BH-ID 2962456, Villux, Banja Luka, 2012.
2. **Stanivuk Lj**, Stojisavljević D. Ishrana djece. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite RS, Fond za javno dravstvo RS i Institut za zaštitu zdravlja RS, Banja Luka, 2007.
3. Stojisavljević D, **Stanivuk Lj**, Lolić A, Lolić B, Bojanić J, Vulin V. Smjernice za ishranu dojenčadi i djece predškolskog i školskog uzrasta, Ministrastvo prosvjete RS, Banja Luka, 2012, COBISS.BH-ID 20245254, Fojnica, 2012.
4. Stojisavljević D, **Stanivuk Lj**, Šiljak S, Niškanović J, Danojević D. Ispitivanje učestalosti anemije i faktora koji dovode do anemije u opštoj populaciji u Republici Srpskoj. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2012.
5. Stojisavljević D, **Stanivuk Lj**, Lolić A, Lolić B, Bojanić J, Vulin V. Ishrana u funkciji zdravlja djece. Institut za javno zdravstvo Republike Srpske, Banja Luka, 2013. COBISS.BH-ID 3730456

2. ZNAČAJ I NAUČNI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

2.1. Značaj istraživanja

Istraživannje će omogućiti djelovanje u skadu sa ciljevima i zaključcima Generalne skupštine Ujedinjenih nacija, održane 20. decembra 2006. godine, gdje je jednoglasno usvojana Rezolucija

o dijabetesu. Prema ciljevama Rezolucije o dijabetesu treba da se poveća opšta svijest o dijabetesu, jasnije sagledaju humane, socijalne i ekonomske posljedice ove bolesti i dijabetes treba da postane prioritet u zdravstvenoj politici pojedinih zemalja [1]. Planirano je da se na osnovu rezultata istraživanja koji će svakako pomoći primjeni realne strategije u javnom zdravlju bazirane na iznalaženju i primjeni svih terapijskih mogućnosti, između ostalih i suplementacije vitaminom D, kao bitnim činiocem kako u prevenciji tako i u terapiji dijabetesa, a kojoj do sada kod nas kao vrsti terapije nije data uloga u skladu sa njenim preporukama. Ovo istraživanje će omogućiti da se realno sagleda da li je opravdana primjena suplementacije vitamina D u rutinskoj terapiji, ili je potrebno da se kao terapija primjeni samo u sporadično indikovanim slučajevima. Planirano istraživanje će imati poseban značaj jer će uključiti veći broj ispitanika čime će se dobiti pouzdanija statistička analiza za razliku od većine kliničkih istraživanja u svijetu koja su se bavila sličnom problematikom.

2.2. Pregled istraživanja

U poglavlju "pregled istraživanja" jasno su i logičkim slijedom prikazani osnovni pojmovi o problemu koji se istražuje. *Diabetes mellitus* (DM) tip 2 predstavlja progresivan kompleks metaboličkih poremećaja karakterisan istodobnim defektom multiplih mjesta na organima, uključujući inzulinsku rezistenciju u mišićima i masnom tkivu, progresivan poremećaj u lučenju inzulina, neograničeno stvaranje glukoze u jetri i druge deficite hormona. Osim pridonosećih faktora u tipu 2 DM (poremećaj beta-ćelija gušterače, jetre i mišića) otkriveni su i drugi dodatni mehanizmi koji uključuju ubranu lipolizu, hiperglukagonemiju, deficijenciju/rezistenciju inzulina. Stvaranje bazalne glukoze u jetri je snažno povišeno u bolesnika s tipom 2 DM i u uskoj je korelaciji s povišenjem koncentracije glukagona na tašte [2].

U dijabetesu tip 2 moraju biti izražena dva činioca kako bi se bolest razvila, a to su neosjetljivost ili otpornost (rezistencija) tkiva na djelovanje inzulina, zbog koje je potreba za inzulinom veća i slabiji odgovor beta-ćelija gušterače koje na tu pojačanu potrebu za inzulinom ne mogu primjerno odgovoriti. Zbog navedenog dolazi do porasta glukoze u jetri i smanjenja rasprostranjenosti glukoze u tkivima. Dijabetes tip 2 ima strogu gensku odrednicu, iako ne postoji HLA povezanost [3]. Postoji pozitivna porodična anamneza u 30% bolesnika, ali se bolest razvija i pod snažnim uticajem okoline, sedentarnog stila života, manjka tjelesne aktivnosti, tj. činilaca koji povećavaju inzulinsku rezistenciju. Šećerna bolest je kompleksna bolest koja zahtijeva stalnu ljekarsku njegu sa multifaktorijalnim strategijama za smanjenje

rizika koji su izvan kontrole glikemije. Kontinuirana edukacija i podrška uz neprekidnu samokontrolu su ključni za sprečavanje akutnih komplikacija i smanjenje rizika od dugoročnih komplikacija. Globalno gledano tip 2 Diabetes mellitus (T2 DM) je postao jedan od najbitnijih hroničnih javnozdravstvenih problema. Ovaj oblik dijabetesa je rastući uzrok invalidnosti i prerane smrti, uglavnom kroz kardio-vaskularne bolesti i druge hronične komplikacije [4]. Procjenjuje se da je u svijetu broj odraslih koji je bolovao od bilo kojeg oblika dijabetesa bio 285 miliona u 2010. godini i da se broj oboljelih i dalje povećava, tako da se očekuje 439 miliona u 2030. godini, od kojih je većina oboljelih tip 2 DM [5]. Istraživanje provedeno u Kini 2007/2008. godine, na reprezentativnom uzorku od 46.236 odraslih osoba, pokazalo je da je prevalencija ukupnog dijabetesa (koji je uključivao i prethodno dijagnostikovani dijabetes i prije nedijagnostikovani dijabetes) 9,7% (10,6% kod muškaraca i 8,8% kod žena) i predijabetesa 15,5% (16,1% kod muškaraca i 14,9% kod žena) [6]. U 2010. godini dijabetes u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) je dijagnostikovano kod 25,8 miliona (8,3% populacije) i to kod osoba svih starosnih dobi [7].

U 2012. godini među 10 vodećih zemalja u Evropi, prema broju oboljelih od dijabetesa (osoba starosti 20 -79 godina) su (izraženo u milionima) Ruska Federacija 12,7, Njemačka 5,2, Italija 3,9, Turska 3,6, Francuska 3,5, Engleska 3,3, Španija 3,2, Poljska 3,1, Rumunija 1,5 i Ukrajina 1,2 miliona [8]. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Republike Srbije, broj oboljelih od dijabetesa u Republici Srbiji iznosi oko 600.000, pri čemu najveći broj oboljelih ima tip 2 dijabetesa. Učestalost dijabetesa raste sa godinama, te se najveći broj oboljelih u Srbiji registruje u kategoriji osoba preko 65 godina starosti. Smatra se da će se starenjem populacije i produženjem životnog vijeka broj dijabetesnih bolesnika u ovoj starosnoj kategoriji i dalje značajno povećati. Prema svjetskim podacima, u životnoj dobi od 75 godina oko 20% populacije ima dijabetes, pri čemu je samo u 50% njih bolest zvanično dijagnostikovana [9].

Iste probleme ima i Republika Srpska, jer je procijenjeno da je u 2011. godini bilo oko 70.000 osoba oboljelih od dijabetesa, a od kojih je manje od polovine registrovano u Republičkom populacionom registru [10]. Pojava hroničnih nezaraznih bolesti je u alarmantnom porastu u čitavom svijetu, a posebno tzv. blizanačka epidemija - gojaznost i šećerna bolest [11].

Postoji obilje podataka u literaturi koji govore da izmjena ravnoteže vitamina D i kalcijuma igra ulogu u razvoju tip 2 DM, što se vidi u istraživanjima u kojima je utvrđena povezanost između količine serumskog vitamina D i kalcijuma i rizika za tip 2 DM i učinak vitamina D i/ili

kalcijuma na metabolizam glukoze [12,13].

Vitamin D igra važnu ulogu u lučenju inzulina. Tkivo gušterače (isključivo inzulini-produčja beta ćelija) pokazuje varijacije koje su uključene u metabolizam vitamina D i povezano je sa intolerancijom glukoze i inzulinske osjetljivosti [14,15].

Direktni mehanizmi djelovanja vitamina D su potvrđeni kod laboratorijskih životinja, a isti receptor je nedavno otkriven i u beta ćelijama kod ljudi i potvrđuje da je to mjesto za direktno vezivanje 1,25-(OH)₂ D na receptor i njegovu ulogu katalizatora u stimulaciji receptora na beta ćelijama [15]. Indirektni učinci vitamina D ostvaruju se putem njegove važne i dobro poznate uloge u regulisanju vanćelijskog kalcijuma kroz beta ćelije gušterače. Lučenje inzulina je proces zavisen o kalcijumu i magnezijumu [16]. Stoga, promjene u kretanju kalcijuma kroz kalcijumske kanale može imati negativne učinke na funkciju beta ćelija i na taj način može smanjiti izlučivanje inzulina. Na osnovu navedenog, neke studije su pokazale da neadekvatan unos kalcijuma i nedostatak vitamina D može promijeniti ravnotežu između vanćelijskog i unutarćelijskog kalcijuma u oštrvcima beta ćelija, što može uticati na normalan nivo inzulina, posebno kao odgovor na glukozno opterećenje [17-19].

Uloga vitamina D u tip 2 dijabetesu je podložna sezonskim varijacijama kao i regulacija glikemije u istih bolesnika, pa se stanje glikoregulacije pogoršava zimi, iz razloga što su u zimskom periodu niže vrijednosti serumskog vitamina D [20-22]. U najvećem istraživanju do danas, kao što je studija NHANES, koncentracija serumskog 25-OH D vitamina bila je kod tipa 2 DM obrnuto proporcionalna sa njegovom učestalošću kod bjelaca i meksičkih Amerikanaca [23,24]. Unos vitamina D i serumski vrijednosti 25-OH D su obrnuto povezani s učestalošću metaboličkog sindroma [18,24]. Komponente metaboličkog sindroma koje su nezavisno povezane s niskim vrijednostima (koncentracijama) 25-OH D su abdominalna gojaznost i hiperglikemija, što pokazuje da postoji inverzna korelacija između serumskog 25-OH D i tjelesne mase [23,25,26].

Vitamin 1,25(OH)₂ D preko regulisanja pregradnje ekstracelularnog matriksa djeluje na strukturu i funkciju srčanog mišića sprečavajući fibrozu i hipertrofiju miokarda. Antiproliferativni učinak 1,25(OH)₂ D pozitivno djeluje na smanjenje hipertrofije srčanog mišića smanjujući rizik od kongestivnog srčanog zatajenja. Antihipertenzivni učinak vitamina D je nedvojbena [27]. Vitamin 1,25(OH)₂ D djeluje na renin-angiotenzinski sistem smanjujući produkciju renina i time snižava krvni pritisak. Čini se da 1,25(OH)₂ D djeluje i

antiaterosklerotski smanjenjem proliferacije glatkih mišićnih ćelija u stijenci krvnih sudova i djelovanjem na endotel krvnih žila. Indirektan učinak suficijentnog statusa vitamina D u tijelu na smanjenje rizika od srčanih bolesti ostvaruje se djelovanjem na klasične činioce rizika, tj. na smanjenu incidenciju šećerne bolesti (djelovanjem na β -ćelije pankreasa uz pojačano lučenje inzulina i preko smanjene inzulinske rezistencije) i infekcija [28, 29].

Na osnovi rezultata kliničkih studija utvrđena je vrlo visoka prevalencija nedostatka vitamina D u različitim populacijama i svim uzrasnim grupama širom svijeta, što uz rastuće saznanje o važnosti vitamina D u brojnim skeletnim i neskeletnim funkcijama u organizmu upućuje na neophodnu potrebu provođenja javnozdravstvenih mjera, s ciljem poboljšanja statusa vitamina D od najranije životne dobi pa do duboke starosti [30].

2.3. Radna hipoteza s ciljevima istraživanja

2.3.1. Radna hipoteza

Nakon detaljnog pregleda publikacija, definisanja problema i pravaca istraživanja, kandidat je jasno postavio hipotezu istraživanja. Na osnovu literaturnih podataka i preliminarnih istraživanja može se pretpostaviti da:

- Značajan procenat oboljelih od tip 2 dijabetesa ima HbA1c \geq od 6,5%;
- Vrijednosti serumskog vitaminu 25(OH)D kod pacijenata oboljelih od dijabetesa melitusa tip 2 su u značajnom procentu niže od 30 nmol / L;
- Vrijednost HbA1c u krvi značajno zavise od socioekonmskog statusa pacijenata, kvaliteta njihove ishrane, konzumiranja alkohola i duvana i fizičke aktivnosti;
- Kod pacijenta sa mikrovaskularnim komplikacijama u značajnom procentu su vrijednosti HbA1c \geq 6,5 % dok su vrijednosti serumskog vitamina D $<$ 30 nmol / L;
- Značajan procenat pacijenata s tip 2 dijabetesom treba da koristi suplemente vitamina D.

Uzimajući u obzir navednu hipotezu istraživanja jasno su postavljeni ciljevi istraživanja.

2.3.2. Ciljevi istraživanja

1. Procjeniti, na osnovu vrijednosti glikoziliranog hemoglobina u krvi (% HbA1c), kvalitet glikoregulacije kod pacijenata oboljelih od tip 2 dijabetesa, koji su registrovani u Populacionom registru za dijabetes Republike Srpske.
2. Odrediti vrijednosti 25(OH)D u serumu kod pacijenata s registrovanim tip 2 dijabetesom.
3. Utvrditi da li postoji povezanost između vrijednosti vitamina D u serumu i kvaliteta glikoregulacije (% HbA1c) kod oboljelih od tip 2 dijabetesa.

4. Ispitati da li postoji povezanost između serumske vrijednosti vitamina D i prisustva mikrovaskularnih komplikacija (nefropatija, retinopatija i polineuropatija) kod pacijenata sa registrovanim tip 2 dijabetesom.
5. Uraditi analizu o međusobnoj povezanosti između mikrovaskularnih komplikacija, kvaliteta glikoregulacije i vrijednosti vitamina D u serumu i sociodemografskih karakteristika pacijenata oboljelih od dijabetesa tip 2.
6. Procijeniti da li postoji povezanost između vrste primjenjene terapije i mikrovaskularnih komplikacija, kvaliteta glikoregulacije i vrijednosti vitamina D u serumu kod pacijenata oboljelih od tip 2 dijabetesa.
7. Ispitati povezanost između vrijednosti magnezijuma u serumu i mikrovaskularnih komplikacija i kvaliteta glikoregulacije i serumskog vit D kod oboljelih od tip 2 dijabetesa.
8. Procijeniti međusobnu povezanost između zdravstvenog ponašanja (načina ishrane, konzumiranja alkohola, pušenja i fizičke aktivnosti) i stepena mikrovaskularnih komplikacija, odnosno kvaliteta glikoregulacije i vrijednosti vitamina D i magnezijuma u serumu kod pacijenata oboljelih od tip 2 dijabetesa.

2.4. Ispitanici i metod rada

Dizajn studije, mjesto i period istraživanja, uzorak i selekcija ispitanika, faze istraživanja i metodologija rada jasno su opisani i odabrani.

2.4.1. Ispitanici i mjesto ispitivanja

Ciljna populacija istraživanja je stanovništvo Republike Srpske sa teritorija koje pokrivaju domovi zdravlja Banja Luka, Prijedor, Mrkonjć Grad, Laktaši i Gradiška, a koje je registrovano u Populacionom registru Republike Srpske za dijabetes da boluje od dijabetesa tip 2 i koje je starije od 18 godina.

2.4.2. Okvir uzorka

Od ukupnog broja ispitanika oboljelih od dijabetes tip 2 evidentiranih u Populacionom registru u Republici Srpskoj, a koji su prijavljeni sa navedenih teritorijalnih područja, biće uzeto za obradu 3,5% (292).

2.4.3. Uzorkovanje

Izbor ispitanika, je određen metodom sistematskog (slučajnog odabira) ispitanika, pri tom su ispoštovani zahtjevi da su ispitanici starijih od 18 godina i da su registrovani u populacionom

registru RS pod dijagnozom *Diabetes mellitus* tip 2. Riječ je o dvoetapnom stratifikovanom kvota uzorku. U prvoj etapi je izvršen odabir ambulanti porodične medicine (najfrekventniji/najveći punktovi u izabranim domovima zdravlja) čiji su priručni registri ušli u uzorački okvir, a u drugoj etapi je izvršen slučajan odabir ispitanika sa dijagnostikovanom dijabetesom iz priručnog registra timova porodične medicine, uz prethodno sortiranje po polu i starosnoj dobi. Iz svakog izabranog doma zdravlja određena su po dva punkta (jedan u urbanom i jedan u ostalom području) koji su imali najveću učestalost posjeta pacijenata, a što je utvrđeno prethodnim uvidom u evidencije rada ovih zdravstvenih ustanova.

Uzorak za analize će činiti ispitanici prema tabeli 1.

Tabela 1. Veličina uzorka prema domovima zdravlja i izabranim punktovima

Dom zdravlja	Ukupan broj ispitanika	Broj ispitanika po ambulantama	
		Urban□ zona	Ostale zone
Banja Luka	81	41	40
Prijedor	81	40	41
Laktaši	52	26	26
Mrkonjić Grad	53	26	27
Gradiška	25	12	13
Ukupno	292	145	147

2.5. Metod rada

U istraživanje su ušli samo ispitanici kod kojih je već dijagnostikovano dijabetes melitus tip 2 i koji su prijavljeni kao pacijenti u Populacionom registru za dijabetes melitus RS. Dijagnoza Dijabetes mellitus tip 2 je prethodno utvrđena na osnovu standardnih dijagnostičkih metoda.

2.5.1. Instrumenti istraživanja

2.5.1.1. Upitnik broj jedan

Upitnik broj jedan u istraživanju su popunjavali doktori porodične medicine zajedno sa ispitanikom. Upitnik je sastavljen od sedam grupa pitanja. Prvi dio upitnika čini grupa pitanja namijenjena za identifikaciju ispitanika, a potom su napravljene grupe pitanja namijenjene za unos podataka vezanih za objektivni nalaz (antropometrijska mjerenja i mjerenja krvnog pritiska, evidentiranje urađenih laboratorijskih parametra), za podatke vezane za klinički pregled ispitanika (simptomi i znaci neurovaskularnog dijabetesnog stopala, simptomi i znaci polineuropatije), podatke o ponašanju ispitanika vezano za njegu dijabetesnog stopala, podatke

vezane za prethodno registrovanu dijabetesnu nefropatiju, pregled fundus kamerom i sedma grupa pitanja obuhvata podatke iz zdravstvenog kartona ispitanika koji se odnose na dijabetes.

2.5.1.2. Upitnik broj dva

Upitnik broj dva u istraživanju je popunjavala medicinska sestra iz tima porodične medicine zajedno sa ispitanikom. Upitnik je sastavljen od 10 grupa pitanja. Prvi dio upitnika čini grupa pitanja za identifikaciju ispitanika, drugi i treći dio upitnika je namijenjen za unos podataka vezanih za socio-ekonomsko stanje ispitanika. U četvrtom dijelu je unos podataka vezanih za ishranu ispitanika, u petom dijelu podaci vezani za fizičku aktivnost, u šestom dijelu upitnika podaci vezani za ostale rizike i znanja o zdravlju ispitanika, u sedmom dijelu podaci o mentalnom zdravlju ispitanika, u osmom dijelu podaci o konzumiranju duvana i duvanskih prerađevina, u devetom dijelu podaci o konzumiranju alkohola i u desetom dijelu podaci o konzumiranju suplemenata.

2.5.1.3. Laboratorijske analize

Laboratorijske analize za sve parametre, izuzev vitamina D, su se provodile u laboratoriji Doma zdravlja u Banjoj Luci, na aparatu *Cobas Integra 400+*, firme *Roche Diagnostics*, koja je opremljena navedenim aparatom. Sva oprema koja je korištena u postupku laboratorijske analize je bila prethodno baždarena i kalibrisana od zvanično za to ovlaštene ustanove, u cilju dobijanja pouzdanosti laboratorijskih rezultata. Kod svih ispitanika u studiji presjeka od laboratorijskih analiza vršena su mjerenja ukupnog holesterola, triglicerida, HDL-holesterola, LDL-holesterola, vitamina D i magnezijuma u serumu, HbA1c iz pune venske krvi i albumina i kreatinina u uzorku dnevnog urina. U prospektivnoj studiji dalje su praćeni ispitanici kod kojih je $HbA1c \geq 6,5\%$. Svim ispitanicima koji su ušli u prospektivnu studiju dalje je nakon tri i nakon šest mjeseci od prvog uzorkovanja ponovo uzorkovana krv i urin radi određivanja HbA1c u venskoj krvi i albumina i kreatinina u urinu.

Mjerenje koncentracije vitamina D total – (25(OH)D) u uzorku seruma kod istih ispitanika vršena su elektrohemioluminescentnom imunoanalizom na aparatu *Cobas Integra E 411 Roche Diagnostics* u laboratoriji Zavoda za ortopediju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr Miroslav Zotović" u Banjoj Luci.

Metodologija prikupljanja i pripreme uzoraka za laboratorijske analize

Za prikupljanje i pripremu uzoraka za laboratorijske analize, koje se odnose na određivanje HbA1c u punoj venskoj krvi, korišteno je odgovarajuće namjensko posuđe. Kao

antikoagulans korišten je K₂-EDTA. Za ostale biokemijske parametre u domovima zdravlja su nakon uzimanja venske krvi pripremljeni uzorci seruma koji su na propisan način dostavljeni u centralnu laboratoriju Doma zdravlja u Banjoj Luci, gdje su urađene analize za ukupni, LDL i HDL kolesterol, trigliceride, i magnezijum u serumu, kao i albumin i kreatinin u urinu. Sve aktivnosti vezane za uzimanje uzoraka, njihov transport, skladištenje i analizu vršene su u skladu sa sa zahtjevima proizvođača aparata za analizu *Cobas Integra 400+*, firme *Roche Diagnostics* i važećih laboratorijskih uputstava.

Prikupljanje i priprema uzoraka vitamin D total (25(OH)D)

Određivanje koncentracije vitamina D total – (25(OH)D) u uzorku seruma vršena je elektrohemiluminescentnom imunoanalizom na aparatu *COBAS INTEGRA E 411 Roche Diagnostics* u laboratoriji Zavoda za ortopediju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr Miroslav Zotović" u Banjoj Luci. Prethodno su od ispitanika uzeti podaci o tome da li uzimaju neki od suplemenata vitamina D, ako ih uzimaju koji su to suplementi i u kojoj dozi. Svaki ispitanik pojedinačno je unaprijed obaviješten da mora biti na tašte najmanje osam časova prije uzimanja uzorka venske krvi. Uzorci seruma su prikupljeni u jednom godišnjem dobu u roku najviše do tri mjeseca. Nakon centrifugiranja krvi odvojeno je 1-2 ml seruma koji je stavljen u malu epruvetu, zatvoren sa poklopcem i zamrznut na -20°C, ukoliko analiza nije vršena u prvih osam časova od momenta uzorkovanja. Uzorak seruma je čuvan u zatamnjenom prostoru.

2.5.1.4. Antropometrijska mjerenja

Antropometrijska mjerenja su vršena u ranim jutarnjim satima. Mjereni su tjelesna visina, tjelesne masa i obima struka. Sva oprema za mjerenje je prethodno baždarena.

Tjelesna visina

Mjerenje tjelesne visine (TV) u centimetrima (cm) vršeno je prenosnim visinomjerom „*Seca 206*” firme „*Seca*”, kojim se mjeri tjelesna visina do visine 2,2 m (220,0 cm), sa mogućnošću očitavanja vrijednosti do najbližih 0,1 cm.

Tjelesna masa

Mjerenje tjelesne mase (TM) u kilogramima (kg) vršeno je prenosnom digitalnom vagom „*Seca 877*” firme „*Seca*”, ili "*Gima*" (do 100 grama tolerancije).

Obim struka

Obim struka je mjeran namjenskim prenosnim aparatom „*Seca 201*” za mjerenje obima, firme

„Seca”, sa neelastičnom trakom za mjerenje. Obim struka ispitaniku je mjeren na sredini između rebarnog luka i grebena ilijačne kosti na srednjoj aksilarnoj liniji, pri ekspiriju. Vrijednost je očitavana do najbližih vrijednosti od 0,1 cm. Na osnovu podataka dobijenih mjerenjem obima struka dalje će se vršiti utvrđivanje postojanja ili odsustva centralnog tipa gojaznosti.

Indeks tjelesne mase

Na osnovu dobijenih vrijednosti tjelesne visine i tjelesne mase izračunaće se indeks tjelesne mase i izvršiti procjena stanja uhranjenosti u skladu sa preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), tabela 2.

Table 2. Međunarodna klasifikacija uhranjenosti odraslog stanovništva na osnovu vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI kg/m²)

Klasifikacija stepena uhranjenosti	BMI(kg/m ²)	
	Granične referentne vrijednosti	Dodatne granične vrijednosti
Pothranjenost	<18.50	<18.50
Izrazita pothranjenost	<16.00	<16.00
Pothranjenost	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Umjerena pothranjenost	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normalna uhranjenost	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Prekomjerna tjelesna masa	≥25.00	≥25.00
Predgojaznost	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Gojaznost	≥30.00	≥30.00
Gojaznost I stepena	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Gojaznost II stepena	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Gojaznost III stepena	≥40.00	≥40.00

Izvor: Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004. [31-33].

2.5.1.5. Klinički pregled

U okviru kliničkog pregleda predviđeno je mjerenje krvnog pritiska i pregled donjih ekstremiteta

ispitanika, u cilju utvrđivanja prisustva ishemijskih i neuropatskih promjena na obe ili samo na jednoj nozi kod svih ispitanika uključenih u istraživanje. Pri pregledu donjih ekstremiteta korištena je zvučna viljuška od 128 Hz, neurološki čekić i monofilament od 10g.

Mjerenje krvnog pritiska

Mjerenje krvnog pritiska vršeno je putem aparata za mjerenje krvnog pritiska (sfingomanometar na živu), koji je prethodno baždaren. Mjerenju krvnog pritiska je vršeno u tri navrata sa razmakom od po jednog minuta. Sva tri mjerenja su bilježena u Upitnik broj jedan. Mjerenje arterijskog krvnog pritiska vršeno je živinim manometrom, a interpretacija će vrši prema preporukama sedme revizije JNC 7 [34].

Skrining i praćenje retinopatije

Za skrining hroničnih komplikacija na oku, uslovljenih lošom glikoregulacijom, vršena je retinalna fotografija ili biomikroskopija koja se koristi za sistematski skrining dijabetesne retinopatije. Pregled je provoden u Klinici za očne bolesti Univerzitetske bolnice Kliničkog centra Banja Luka koja raspolaže sa Zeiss Visucam 500 fundus kamerom. Pregled su vršili doktori specijalisti oftalmolozi obučeni za rad sa fundus kamerom.

Klinički pregled stopala

Vršeno je mjerenje senzibiliteta monofilamentom od 10g, zvučnom viljuškom 128 Hz i neurološkim čekićem. Fizikalnim pregledom pacijenata je obuhvaćen pregled stopala, sa posebnim osvrtom na pregled monofilamentom. Pregled je dopunjen pregledom pomoću zvučne viljuške (128 Hz) i neurološkog čekića u svrhu dijagnostikovanja periferne neuropatije i vaskularnih i neuroloških poremećaja. Interpretacija dobijenih nalaza vršiće se u skladu sa ADA (American Diabetes Association) zahtjevima [35].

2.5.1.6. Indikatori istraživanja

U istraživanju će se koristiti za analizu indikatori za procjenu stanja uhranjenosti, indikatori za procjenu zdravstvenog ponašanja posmatrane populacije, kao i indikatori za procjenu prisustva hroničnih komplikacija osoba obljelih od dijabetesa. Procjena i poređenje vrijednosti dobijenih indikatora ocjenjivaće se u skaldu sa preporukama [36].

2.6. Plan rada (za eksperimentalna i empirijska istraživanja)

Istraživanje "Uticaj nivoa vitamina D u serumu na glikoregulaciju i vaskularne komplikacije u osoba sa dijabetesom tip 2" je dijelom retrospektivna a dijelom prospektivna studija. Ovo istraživanje je jedna od komponenti istraživanja u okviru projekta "Diabetes mellitus 2010-2013"

Republici Srpskoj, kao završna faza desetogodišnjeg projekta Ministarstva zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske.

Nakon provedenog terenskog dijela istraživanja (studija presjeka) u zdravstvenim ustanovama i to u ambulantom doktora porodične medicine domova zdravlja iz Banja Luke, Prijedora, Mrkonjić Grada, Laktaša i Gradiške, zatim oftalmološkim ambulantom kao i laboratorijske analize u Domu zdravlja u Banjoj Luci i laboratoriji Zavoda za ortopediju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr Miroslav Zotović" u Banjoj Luci u toku 2013/2014. godine nastavljeno je dalje sa prvim dijelom prospektivne studije, koji se odnosi na prikupljanje uzoraka krvi i urina od ispitanika koji su imali u studiji presjeka $HbA1c \geq 6,5\%$ i kojima je Protokolom istraživanja predviđeno nakon tri i šest mjeseci od prvog uzorkovanja krvi i urina ponovo uzorkovanje i analizu krvi na HbA1c i urina na albumin i kreatinin. Drugi dio prospektivne studije u toku 2014/2015. godine će se nastaviti kroz aktivnosti vezane za izradu baze podataka, unos podataka u bazu i statističku obradu podataka u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja. Nakon toga će se na osnovu rezultata istraživanja donijeti zaključci koji će poslužiti za izradu prijedloga interventnih mjera.

Sve ustanove u kojima je planirano provođenje istraživanja pismeno su obaviještene o planu istraživanja i pribavljena je saglasnost od svake ustanove pojedinačno. Prije početka istraživanja na terenu, izvršena je edukacija timova porodične medicine, laboratorijskih i oftalmološki timova, supervizora, kontrolora. Prije implementacije istraživanja izvršeno je i pilot testiranje metoda i popratne dokumentacije istraživanja. Uzorak čine pacijenti (ispitanici) stariji od 18 godina, oba pola kod kojih je dijagnostikovao tip 2 dijabetesa i koji su registrovani u Populacionom registru za dijabetes Republike Srpske. Prema Protokolu istraživanja iz istraživanja su isključene žene trudnice i teški bolesnici kojima je otežano izvođenje određenih dijagnostičkih procedura ili su u teškom psihičkom stanju tako da je onemogućena komunikacija, kao i osobe koje su odbile da učestvuju u istraživanju.

Prema Protokolu istraživanja ispitanici su prethodno upoznati sa osnovnim elementima istraživanja, a dobrovoljni pristanak učesća u istraživanju su potvrdili svojim potpisom na mjestu predviđenom u obrascu za informacioni pristanak pacijenta. Ispitanici su odgovore na pitanja iz upitnika uradili uz pomoć zdravstvenih radnika koji su izvršili osim navedenog i potrebna antropometrijska i klinička mjerenja. Nakon popunjavanja upitnika svaki ispitanik/ca je dobio uputnicu za laboratorijske analize, uz napomenu o pripemi za laboratorijske analize i

potrebno vrijeme posta prije uzimanja uzoraka krvi i urina i uputnicu za oftalmologa radi pregleda fundus kamerom.

2.6.1. Izrada baze za unos podataka

Nakon završenog terenskog rada prikupljeni su upitnici sa terena i nakon finalne logičke kontrole dalje će se podaci unositi u posebno za to pripremljenu matricu u *Microsoft Office Access* aplikaciji. Prilikom kreiranja aplikacije za unos podataka koristiće se šifrnici po ugledu na strukturu pitanja u upitniku te će se formirati preskoci na pitanjima kako je predviđeno i u papirnoj verziji upitnika.

2.6.2. Statistička obrada podataka

Podaci prikupljeni mjerenjem i anketiranjem pomoću upitnika jedan i dva će prvo biti verifikovani od autora, kodirani i unijeti u posebno kreiranu bazu podataka. Tokom unosa vršiće se dodatna validacija (logička kontrola) prikupljenih podataka. Statistička obrada će se vršiti u programu SPSS ver. 16. Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara koristiće se standardne statističke metode. Za kvalitativnu i kvantitativnu procjenu dobijenih rezultata koristiće se: apsolutni brojevi, relativni brojevi, aritmetička sredina (\bar{X}), standardna devijacija (SD), opseg vrijednosti. Za procjenu statističke značajnosti razlika dobijenih rezultata koristiće se: *Studentov t*-tes, *ANOVA* test, *Mann Whitney U* test, *Kruskal-Wallis Test*; i χ^2 test. Rezultati će se prikazati tabelarno i grafički. Obrada dobijenih podataka će obuhvatiti deskriptivnu statističku analizu, tabelarni i grafički prikaz podataka i njihovo poređenje prema odgovarajućim karakteristikama (socio-demografski podaci, dužina trajanja dijabetesa, kvalitet glikoregulacije i sl.) u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja.

Deskriptivna statistička analiza će obuhvatiti ispitivanje učestalosti svake posmatrane varijable u istraživanju, kao i distribuciju varijabli prema nezavisnim varijablama (pol, starosne grupe, tip dijabetesa, tip naselja, dužina trajanja dijabetesa, vrijednosti serumskog glikoziliranog hemoglobina i sl.). U skladu sa definisanim pitanjima u upitnicima i primjenjenim skalama procjene izvršiće se statistika zaključivanja i komparacije ispitanika različitog zdravstvenog statusa (hronične komplikacije dijabetesa) prema navikama i stilu života. Svi podaci će se obraditi prema zahtjevima studije koji su postavljeni u definisanim ciljevima istraživanja i indikatorima istraživanja.

2.6.3. Izračunavanje indikatora

Izračunavanje indikatora izvršiće se u skladu sa preciznom definicijom indikatora. Najveći broj

indikatora predstavlja vrijednosti kojima je brojilac uključen u imenilac ili odnos dijela prema cjelini. U istraživanju će se statistički obraditi indikatori koji su korišteni za utvrđivanje dijabetesa, simptomatologije oboljenja i postojanja komplikacija [37,38]. U okviru kliničkog nalaza korišteni su indikatori kojima se otkrivaju i registruju hronične komplikacije (neurološka oboljenja, kardiovaskularna oboljenja, oboljenja bubrega i očnog dna) [39,40,41].

Indikatori za procjenu stanja uhranjenosti i zdravstvenog ponašanja posmatrane populacije će se koristiti iz standardnih instrumenata za populaciona istraživanja (WHO и EU HIS-*European Union Health Interview Survey*). Pored jednostavnih indikatora u istraživanju će se primijeniti i kompozitni indikatori tj. složeniji indikatori koji zahtijevaju kombinaciju obilježja/varijabli. Tako će se mentalno zdravlje mjeriti putem skale mentalnog distresa/stresa i skale pozitivnog mentalnog zdravlja/vitalnosti [42]. Navedene mjere mentalnog zdravlja su preporučene od strane EUROHIS- *Developing Common Instruments for Health Surveys* и ECHIM- *European Community Health Indicators Monitoring* projekta za mjerenje mentalnog zdravlja u opštoj populaciji i specifičnim ciljnim grupama [43]. Psihološki distres će se testirati putem upitnika SF-36. Indikator mentalnog zdravlja (Mental Health Indicator 5, односно MHI5), preporučen od strane EUROHIS projekta. MHI5 se sastoji od pet tvrdnji koje se procjenjuju na petostepenoj skali (pitanja MZ5.2, MZ5.3, MZ5.4 MZ5.6 i MZ5.8). Sirovi skor će se dobiti zbirom svih odgovora na pomenutoj petostepenoj skali. Prije toga će se izvršiti inverzija odgovora na tvrdnjama MZ5.4 и MZ5.8 (kodiraće se obrnuto od onoga što je dato u upitniku). Sirovi skor će se transformisati tako da se dobije skala skora od 0–100 (pri čemu veći skor označava bolje mentalno zdravlje i obratno): Transformisana skala skora mentalnog zdravlja (psihološki distres)= $[(\text{dobijeni sirovi skor}-5)/25] \times 100^2$. Granične vrijednosti dobijenog skora mentalnog distresa će omogućiti kategorizaciju ispitanika u tri kategorije; skor manji ili jednak 58, vrijednosti skora od 58–78 i skor veći ili jednak 78 (vrijednosti korišćene u ispitivanju zdravlja u Norveškoj) [44]. Za potrebe rezultata istraživanja računat će se prosječni skor te vršiti njegova komparacija među nezavisnim grupama. Veći skor tj. veće kategorije upućuju na zastupljenost pozitivnih emocionalnih stanja tj. na bolje mentalno zdravlje i obrnuto.

2.7. Etička komponenta istraživanja

U istraživanju je Protokolom predviđeno da se obavezno ispoštuju principi Helsinške deklaracije, usvojeni na 18. Svjetskoj skupštini održanoj juna 1964. godine u Helsinkiju, koja predstavlja seriju preporuka kojih se treba pridržavati doktor koji se bavi biomedicinskim

istraživanjem koje obuhvata ljudske resurse. U tu svrhu za potrebe istraživanja izrađen je obrazac – Informativni pristanak ispitanika. S obzirom da će se u istraživanju koristiti humani materijal (krv i urin) radi obavljanja biohemijskih mjerenja, kao i da će osobama uključenim u istraživanje se obaviti i druga klinička ispitivanja, dobijena je saglasnost za provođenje navedenog istraživanja ne samo od pacijenta/ispitanika koji učestvuju u istraživanju, nego i od Etičkog odbora.

2.8. Značaj istraživanja

Predložena tema doktorske disertacije pod nazivom "Uticaj nivoa vitamina D u serumu na glikoregulaciju i vaskularne komplikacije u osoba sa dijabetesom tip 2" ima izuzetan značaj u prevenciji i terapiji dijabetes melitusa tip 2. Sam naslov disertacije jasno definiše predmet i značaj istraživanja. Dijabetes melitus tip 2 još uvijek predstavlja značajan medicinski i socio-ekonomski problem u cijelom svijetu, uprkos postignutim dostignućima na polju dijagnostike i terapije oboljenja. Zbog svoje sposobnosti da uzrokuje mikrovaskularne komplikacije, koje su prisutna u više od polovine oboljelih, dijabetes melitus je najčešći uzrok nastanka neuroishemičnog stopala, polineuropatija, retinopatija, hronične insuficijencije bubrega, koje su odogovorne za visoku stopu morbiditeta i mortaliteta.

Uprkos medikamentnoj i nemedikamentnoj terapiji, rizik za nastanak dijabetesnih mikro i makrovaskularnih komplikacija je visok. Patogenetski mehanizmi nastanka hroničnih dijabetesnih komplikacija su kompleksni i multifaktorijalne prirode. Centralno mjesto u patogenezi ovog oboljenja zauzimaju upalni medijatori čija je uloga još uvijek predmet istraživanja, a povezani su sa visokim šećerom u krvi. U svrhu boljeg razumijevanja agresivnih karakteristika neregulisanog šećera u krvi i njegovog destruktivnog dejstva, proizilazi relevantnost proučavanja uloge i značaja upalnih medijatora, kao i prisustva i distribucije njihovih receptora sa posebnim osvrtom na ulogu vitamina D kao bitnog faktora u glikoregulaciji i prevenciji hroničnih dijabetesnih komplikacija.

Prvi put u našoj zemlji, kao i u regionu, istraživaće se uloga i značaj vitamina D kod hroničnih dijabetesnih komplikacija i uticaja na glikoregulaciju. U ovom istraživanju, laboratorijskom analizom krvi, seruma i urina utvrdiće se vrijednosti vitamina D u serumu, kao i drugih biohemijskih faktora i glikoziliranog hemoglobina kod dijabetesnih bolesnika i nakon kliničkog pregleda i analize medicinske dokumentacije izvešće se određeni zaključci i dati prijedlog mjera. Planirano istraživanje će imati poseban značaj jer će uključiti veći broj ispitanika čime će se

dobiti pouzdanija statistička analiza za razliku od većine istraživanja u svijetu koja su se bavila sličnom problematikom. Istraživanje uticaja vitamina D kao medijatora predstavlja značajan doprinos u boljem sagledavanju patogenetskih mehanizama i kliničkih karakteristika hronične upale i mikrovaskularnih promjena uslovljenih visokim šećerom u krvi i otvara veću mogućnost djelovanja kako na polju prevencije tako i terapije.

2.9. Citirana literatura u poglavlju pregled istraživanja

1. UN Resolution on Diabetes. International Diabetes Federation. <http://www.idf.org/un-resolution-diabetes> (Cited 2013 February 03)
2. Schwarz PE, Peltonen M. Prevention of type 2 diabetes – lessons we have learnt for implementation. *Horm Metab Res* 2007; 39: 636-41.
3. Božikov V, Matić T. Novija saznanja o šećernoj bolesti. *Acta Med Croatica* 2010; 645-10.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, 2014
5. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1):4-14.
6. Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Shan Z, Liu J, Tian H, Ji Q, Zhu D, Ge J, Lin L, Chen L, Guo X, Zhao Z, Li Q, Zhou Z, Shan G, He J, China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group: Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362(12):1090-1101.
7. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas. 5th edition. Brussels; 2011. <http://www.idf.org/media-events/press-releases/2011/diabetes-atlas-5th-edition><http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>
8. www.sds.gov/diabetes/pubs/references11.htm
9. Institut za javno zdravlje Srbije " Dr Milan Jovanović Batut". Registar za dijabetes u Srbiji. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji. Izvještaj broj 5. 2010.
10. Institut za javno zdravstvo Republike Srpske: Zdravstveno stanje stanovništva Republike Srpske u 2011. godini. Banja Luka; 2013.
11. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, Ring H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
12. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health

- outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18–28.
13. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001;345:790–797.
 14. Boucher BJ: Inadequate vitamin D status: Does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? *Br J Nutr* 79:315–327, 1998.
 15. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:121–125. 2004; 89 :121-5.
 16. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia.* 1967;3:47–49.
 17. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia.* 1995;38:1239–1245.
 18. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulinresistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:820–825.
 19. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003;57:258–261.
 20. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes.* 2004;53:693–700.
 21. Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch JG, Kelsay JL, Reiser S. Seasonal variation in plasma glucose and hormone levels in adult men and women. *Am J Clin Nutr.* 1984;40:1352–1356.
 22. Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T. Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2001;24:1503.
 23. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27:2813–2818.
 24. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2005;28:1228–1230.)

25. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:690–693.
26. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1196–1199.
27. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633–7
28. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
29. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, Marz W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1103–13.
30. N. Laktašić-Žerjavić i sur. Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti. *Liječ. Vjes* 2011;133:194–20
31. WHO. Physical status: the use and interpretation of antropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO technical Report Series 857. Geneva: World Health organization, 1995.
32. WHO. Obesity: preventig and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO technical Report Series 894. Geneva: WHO 2000.
33. WHO exspert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations an its Imolication For policy and intervention strategies. *The Lancet*, 2004; 157-163.
34. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 04-5230 August 2004.
35. American Diabetes Association. *Diabetes Care*, volume 36, Supplement 1, 2013.
36. Alison B. Evert, et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. American Diabetes Associatio, 2013.
37. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. Position statement. *Diabetes Care* [v.36\(Suppl 1\); 2013 Jan](#) PMC3537269.
38. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse Diabetes Mellitus. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije. Drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje, Beograd 2012.
39. Sun JK, Keenan HA, Cavallerano JD, Asztalos BF, Schaefer EJ, Sell DR, et al.

Protection from retinopathy and complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration. *Diabetes Care* 34:968–974, 2011.

40. Halimi JM, Hadjadj S, Aboyans V, Allaert FA, Artigou JY, Beaufile M, et al. Microalbuminuria and urinary albumin excretion: French clinical practice guidelines. *Diabetes Metab* 2007;33:303-9.
41. Clark GN, Fox KM, Grandy S. Symptoms of Diabetes and Their Association With the Risk and Presence of Diabetes. *Diabetes Care* 30: 2868–2873, 2007.
42. Matović-Miljanović S, Grozdanov J, Božanić V, Bojanić J, Stojisavljević D, Šiljak S, Rudić Grujić V, Danojević D, Niškanović J. Istraživanje zdravlja stanovništva Republike Srpske: Izvještaj o rezultatima istraživanja. Institut za javno zdravstvo RS, Banja Luka, 2010.
43. Meltzer H. Development of a common instrument for mental health in; EUROHIS: Developing Common Instruments for Health Surveys. A. Nosikov and C. Gudex (Eds.) IOS Press, 2003:p.35
44. European Commission: Health in Europe. Results from 1997–2000 surveys. Office for Official Publications of the European Communities, 2003.

3. OCJENA I PRIJEDLOG

Na osnovu uvida u rad kandidata, priloženu dokumentaciju, biografiju i bibliografiju, zaključuje se da kandidat mr sc. med. Ljiljana Stanivuk ispunjava sve propisane uslove za odobrenje teme za izradu doktorske disertacije u skladu sa važećim propisima Zakona o Univerzitetu i Statuta Univerziteta u Banjoj Luci. Predložena tema je stručno aktuelna, zanimljiva i sa naučne tačke gledišta i sa aspekta mogućnosti kliničke primjene u svakodnevnom radu. Istraživanje u okviru predložene teme predstavlja nastavak rada kandidata u području higijene ishrane. Navedena metoda istraživanja predstavlja adekvatnu, primjenjivu i efikasnu tehniku kojom je moguće dobiti pouzdane i validne rezultate. Kandidat mr sc. med. Ljiljana Stanivuk je, nakon opsežnog i detaljnog pregleda naučne literature, pokazao sposobnost da jasno definiše probleme i ciljeve naučnog istraživanja i isto tako, da vlada dizajnom istraživanja i izborom metodologije naučno-istraživačkog rada. Komisija smatra da postoje odgovarajući stručni uslovi da kandidat može uspješno realizovati sve postavljene zahtjeve vezane za izradu doktorske disertacije i dobiti pouzdane i značajne rezultate.

Na osnovu svega izloženog Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske teze ocjenjuje da je predložena tema stručno aktuelna, a da kandidat ispunjava sve uslove za prijavu doktorske teze, te predlaže Senatu Univerziteta u Banjoj Luci da prihvati temu pod naslovom **"Uticaj nivoa vitamina D u serumu na glikoregulaciju i vaskularne komplikacije u osoba sa dijabetesom tip 2"** za izradu doktorske teze kandidata mr sc. med. Ljiljane Stanivuk.

Banja Luka, decembar 2014. godine

POTPIS ČLANOVA KOMISIJE



1.Prof. dr sc. med. Snježana Popović-Pejičić




2.Prof. dr sc. med. Nada Vasiljević



3.Prof. dr sc. med. Nela Rašeta



4.Docent dr.sc. med. Milka Mavija



5.Prof. dr sc. med. Milan Skrobić