

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-11320/3-1, од дана 29.10. 2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Светлане Ристић, под називом:

"Анализа фактора који утичу на ниво витамина Д код особа са менталним поремећајима"

Чланови комисије су:

- 1. Проф. др Миодраг Лукић**, професор емеритус Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник
- 2. Доц. др Јасмина Миловановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
- 3. Проф. др Милан Петронијевић**, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Светлана Ристић (рођ.Веселиновић) је рођена 22.09.1974. године у Ваљевоу, где је завршила основну и средњу школу. У Београду је завршила Вишу медицинску школу 1996. године и Дефектолошки факултет 2003. године. Специјализацију из области еколошког менаџмента завршила је 2008. године на Техничком факултету у Чачаку.

Од 1996. године стално је запослена у Институту за онкологију и радиологију Србије где се од 1996-2003. године у оквиру Одељења епидемиологије и превенције бавила спречавањем и сузбијањем болничких инфекција и као начелник Одељења исхране планирањем исхране и едукацијом пацијената о правилним начинима исхране. У Институту је од 2003.године координатор за превенцију, а од 2007.године шеф Кабинета за превенцију. Остварује и активну сарадњу са Одељењем за едукацију и психо-социјалну рехабилитацију пацијената Института.

У периоду од 1997-2003. године је учествовала у процесу увођења система управљања квалитетом у Институту у складу са стандардима ИСО 9000 као аутор процедура и упутстава и интерни проверавач.

Од 2004-2006. године радила је у Високој струковној медицинској школи у Београду као наставник практичне наставе. Учествовала је на бројним конгресима у земљи и иностранству, са научним радовима и похађала више различитих курсева. Од 2007-2011. године била је координатор на пројекту Института за онкологију и радиологију Србије "Програм превентивних прегледа".

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу из области Народног здравља уписала је школске 2008/2009. године. Усмени докторски испит из Народног здравља је положила 11.02.2011. године са оценом 9 (девет).

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов:

"Анализа фактора који утичу на ниво витамина Д код особа са менталним поремећајима"

Предмет:

Утврђивање статуса витамина Д код особа са различитим врстама менталних поремећаја, испитивање статуса витамина Д у групи особа оболелих од депресије у односу на особе са осталим различитим врстама менталних поремећаја, повезаност концентрације витамина Д са различитим врстама менталних поремећаја као и анализа фактора који утичу на статус витамина Д.

Хипотеза:

Предпоставка је да постоји веза између концентрације витамина Д и различитих врста менталних поремећаја као и да је ниво витамина Д нижи код особа са дијагностикованим различитим врстама менталних поремећаја. Такође се предпоставља да је ниво витамина Д нижи код особа оболелих од депресије у односу на особе са осталим различитим врстама менталних поремећаја и да је значајан утицај који имају дијететски и хабитуални фактори на ниво витамина Д.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавила један рад у целини у међународном часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

S.Ristic, A.Jovicevic, S.Kocic, M.Spasojevic, A.Maricic: Development of New Material for the Environmental-Friendly Energy Generation Process. Sci. of Sintering, 2011; Vol. 43, No.1, pp.71-80 (M23=3 бода)

Кандидат је објавила и више радова у научним часописима као и велики број саопштења у зборницима научних скупова међународног и националног значаја.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Научна сазнања о витамину Д толико су опсежна и интригантна да преплављују стручне медицинске часописе. Његова многоструко корисна дејства у очувању здравља представљају једну од водећих тема у савременом свету, поготово имајући у виду узнемирујућу чињеницу да код преко 50% људи постоји дефицит витамина Д у организму. Недостатак витамина Д добио је на значају, па су истраживања интензивирани у разним областима медицине. Недостатак витамина Д може бити посебно чест код особа са психијатриским болестима. У последњих 10 година истраживања (на животињама, генетска истраживања и студије пресека) су показала везу између ниског нивоа витамина Д и повећања депресивних симптома. Недвосмислено је показано да при његовом дефициту настају когнитивни поремећаји и депресивна расположења. Лоша исхрана и недостатак изложености сунцу су чести код пацијената са психијатријским поремећајима. Оба фактора играју значајну улогу у развоју недостатка витамина Д. Витамин Д рецептори (ВДР) који се налазе у неуронима и глија ћелијама мапирани су у областима мозга које су одговорне за развој депресије што указује на улогу витамина Д у психосоматским поремећајима. Из тог разлога, спроведене су студије које утврђују однос између депресије и витамина Д. Депресија данас представља један од главних глобалних јавно здравствених проблема. СЗО наводи да је депресија трећи узрок оптерећења болестима широм света, а планирано је да буде други водећи узрок оптерећења болешћу од 2030. године. Само је униполарна депресија одговорна за више од једне, на сваких десет, година живота проживљених са инвалидитетом, на светском нивоу. Код нас је број менталних поремећаја и поремећаја понашања порастао за 13,5%, а њихов укупан морбидитет и морталитет су у порасту, па ментални поремећаји представљају други највећи проблем јавног здравља, после кардиоваскуларних болести.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања

Истраживање треба да допринесе бољем упознавању јавно здравственог значаја витамина Д у превенцији и лечењу различитих врста менталних поремећаја кроз анализу: статуса витамина Д, повезаности концентрације витамина Д и различитих врста менталних поремећаја и утицаја дијететских и хабитуалних фактора на ниво витамина Д.

Резултати овог истраживања биће од велике користи за будуће активности у овој области јавног здравља обзиром: да у овој области код нас до сада нису рађена истраживања и да није разјашњено питање каузалитета тј. да ли је дефицит витамина Д узрок или последица менталног поремећаја и ког или је обоје. Овим истраживањем се не може то разрешити али пошто обухвата већи број особа са различитим врстама менталних поремећаја и прати већи број фактора, оно може да ближе одреди релеватне факторе утицаја као и њихову међусобну интеракцију који би се потом студиозније истраживали у даљим студијама циљаног дизајна.

Циљеви истраживања

Основни циљ овог истраживања је утврђивање статуса витамина Д код особа са различитим врстама менталних поремећаја. У складу са основним циљем постављени су следећи циљеви:

- утврђивање повезаности концентрације витамина Д и различитих врста менталних поремећаја,
- испитивање статуса витамина Д у групи особа оболелих од депресије у односу на особе са осталим различитим врстама менталних поремећаја и
- испитивање утицаја дијететских и хабитуалних фактора на статус витамина Д.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Резултати великог броја студија указују на повезаност недостатка витамина Д са депресијом и различитим врстама менталних поремећаја. Резултати студије мета-анализе о распрострањености недостатка витамина Д код шизофрених болесника показују да витамин Д дефицитарне особе 2,16 пута чешће имају шизофренију од оних са нормалним вредностима витамина Д. Недостатак витамина Д повезан је и са депресивним симптомима код старих у Енглеској. Публиковани резултати још две студије од којих је једна рађена на популацији старих од 65 до 95 година показују да су депресивни симптоми значајно повезани са смањењем 25 (ОН) D у крви као и да су поремећаји расположења повезани са смањењем 25 (ОН) D у крви у популацији старих. Недостатак витамина Д у вези је и са појавом депресије код одраслог становништва у општој популацији Норвешке. Низак ниво 25 (ОН) D у крви значајан је предиктор депресивних симптома, посебно код жена. Недостатак витамина Д и депресија код одраслих предмет су и мета-анализе чији резултати указују на повезаност концентрације витамина Д и депресије код одраслих и наглашавају потребу за будућим рандомизованм клиничким студијама о узроцима, недостацима и улози витамина Д у превенцији и лечењу менталних поремећаја.

Иако постоји скоро опште сагласје о недостатку витамина Д код особа са различитим врстама менталних поремећаја постоје и значајне контроверзе које су приказане у студијама рађеним код: одраслог становништва учесника старости ≥ 20 година код којих резултати нису показали значајне везе између концентрације 25 (ОН) D у крви и РТН и умерене и тешке депресије, младих жена старости од 18 до 24 године код којих су резултати показали да нема статистички значајне корелације између депресије и нивоа витамина Д и старих и средовечних учесника старости од 50 до 70 година код којих стратификована анализа није нашла никакву везу између депресивних симптома и нивоа 25 (ОН) D у крви.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Студија је дизајнирана као студија пресека. За истраживање ће се користити узорци крви амбулантних и стационарних пацијената који ће се лечити у Клиници за психијатрију Клиничког центра Крагујевац и у Специјалистичко-консултативној служби, Одељења за неуропсихијатрију Дома здравља Крагујевац у току 2014. године. План истраживања је заснован на дизајну других сличних публикованих студија.

Популација која се истражује

Студија ће обухватити 220 испитаника који ће бити подељени у две групе: експериментална група 55 и контролна група 165 испитаника. Критеријуми за укључивање у студију ће бити следећи: да су одрасле особе, узраста од 18 до 85 година, оба пола, оболели од следећих менталних поремећаја: органски и симптоматски душевни поремећаји, душевни поремећаји и поремећаји понашања узроковани употребом ПАС, схизофренија, схизотипски поремећаји и суманути поремећаји, поремећаји расположења, неуротски стресогени и телесно манифестни поремећаји, синдроми поремећеног понашања удружени са физиолошким сметњама и телесним факторима, поремећаји личности и поремећаји понашања одраслих, душевна заосталост, поремећаји развоја психе, поремећаји понашања и поремећаји емоција са почетком у детињству и адолесценцији, други симптоми и знаци емоција-тенденција ка суицидалним идеацијама, а да се лече у Клиници за психијатрију Клиничког центра Крагујевац и у Специјалистичко-консултативној служби, Одељења за неуропсихијатрију Дома здравља Крагујевац од новонастале болести или у фази егзацербације (релапса) хроничног обољења и који дају пристанак за добровољно учешће у студији.

Из студије ће бити искључени следећи испитаници: особе млађе од 18 и старије од 85 година, особе са обољењима јетре и бубрега, са тумор индукованом остеомалацијом, хипертиреозом, хиперпаратиреоидизмом, грануломатозним поремећајима, саркоидозом и туберкулозом, оне које одбију да учествује у студији и оне код којих постоје било које друге околности које у значајној мери онемогућавају учешће у студији.

Узорковање

Испитаници у студији биће сви пацијенти са различитим врстама менталних поремећаја који се лече у Клиници за психијатрију Клиничког центра Крагујевац и у Специјалистичко-консултативној служби, Одељења за неуропсихијатрију Дома здравља Крагујевац. Испитаници ће бити укључени у студију непосредно након прегледа психијатра. Укључивање ће бити спровођено сукцесивно, према укључујућим и искључујућим критеријумима, почев од првог дана студије па надаље, до дана када ће се бити постигнут укупни број испитаника, а сходно прорачуну величине студијског узорка. Биће евалуирани сви они пацијенти код којих је утврђен недостатак витамина Д. За сваког пацијента попуњава се упитник. У истраживању ће се користити Упитник за процену статуса витамина Д који је прилагођен потребама истраживања. Он се састоји од делова који се односе на: демографске карактеристике пацијената, анамнезу садашње болести, личну анамнезу, податке који се односе на психијатријски статус, навике пацијента у

исхрани, излагању сунцу, физичким активностима, лоше навике (пушење и алкохолизам), мускуло-скелетни статус, и породичну анамнезу.

Варијабле у студији

Варијабле истраживања су груписане у две категорије: параметри биохемијских анализа и социо-демографски и клинички фактори ризика. Примарна варијабла истраживања ће бити вредност витамина Д у крви, а све друге варијабле ће бити секундарне.

Биохемијске анализе

У свим узорцима који буду укључени у студију одређиваће се серумске концентрације калијума, натријума, калцијума, фосфора, магнезијума и 25(ОН)D. Дефинисан cut-off за дефицит витамина Д је ≤ 20 ng/ml, за релативни недостатак дефинисана је вредност од 21-29 ng/ml а за нормалне вредности ниво ≥ 30 ng/ml. Узимаће се узорци крви из периферне вене у запремини од 20 ml, према важећим стандардима за биохемијске анализе.

Вредности 25(ОН)D ће се сматрати примарним исходом, а вредности осталих параметара као секундарни исход или фактори од интереса за утицај на примарне и секундарне исходе студије. Испитивања ће се вршити у Служби за лабораторијску дијагностику Клиничког центра Крагујевац.

Квантитативно испитивање калцијума, магнезијума, фосфора, натријума и калијума вршиће се на биохемијском анализатору „Olympus AU 400“ стандардним биохемијским методама. Витамин Д одређиваће се HPLC методом (high performance/pressure liquid chromatography) тј. течном хроматографијом под високим притиском на Cobas e411 анализатору (Roche Diagnostics, Манхајм, Немачка). Витамин Д и метаболити пре одређивања се применом растварача екстрахују из плазме. Сва једињења витамина Д имају цис-триенску везу која даје неуобичајени интензитет UV-апсорпције са λ_{\max} на 265 nm и λ_{\min} на 228 nm и моларном апсорбанцом од 18300. Ове карактеристике се користе при увођењу метода за раздвајање и квантитативно одређивање.

Други фактори ризика

Вредности социо-демографских и клиничких параметара ће се сматрати факторима ризика или факторима од интереса за утицај на примарне и секундарне исходе студије. Ови параметри ће се сматрати за секундарне варијабле.

Основне групе секундарних варијабли ће бити:

- демографски параметри: пол, старост, социо-економски статус;
- ухрањеност: витки, аноректични, малапсорпција;
- навике пацијената у исхрани, излагању сунцу, физичким активностима;
- лоше навике: пушење, алкохолизам;
- мускуло-скелетни статус: продужено лежање, породична историја остеопорозе, анамнеза малих траума и фрактура;
- употреба лекова: лекови које пацијент користи због менталног обољења као и други лекови које редовно узима;

- друге болести: хронична бубрежна инсуфицијенција, артеријска хипертензија, шећерна болест, обољење надбубрега, малигне болести дојке, дебелог црева, простате, малигног меланома, обољење јетре, реуматоидни артритис, мултипла склероза, миопатије, болести органа за варење, остеомаластија;
- породична анамнеза у вези са менталним болестима: сродник, врста обољења.

Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната на основу података о концентрацији витамина Д, у облику 25(OH)D, код хетерогене групе болесника са психотичним поремећајима лечених антипсихотицима. У овом истраживању почетне вредности овог витамина су биле 22.26 ± 8.97 ng/ml (средња вредност и стандардна девијација), што одговара дизајну студије пресека који ће се користити у овој студији. Претпостављено је да ће у групи са одређеним фактором ризика, једним или више, концентрација овог витамина бити бар 20% нижа у односу на остале болеснике са сличним односом средње вредности и стандардне девијације (40%). Коришћењем ових података, за т-тест два независна узорка, са снагом студије 0.8 и алфа грешком од 5%, у одговарајућем рачунарском програму G*Power 3, израчунат је број од 53 испитаника у свакој групи. Имајући у виду потребу да у контроли буде већи број испитаника (бар 3 пута), укупан студијски узорак је утврђен на 220 испитаника од којих 55 болесника у експерименталној групи а 165 особа у контроли.

Статистичка обрада података

Предвиђена статистичка методологија обухватиће:

- Опис параметара од значаја (апсолутна фреквенција, релативна учесталост, просек, медијана, стандардна девијација и опсег)
- Испитивање сагласности узорачких расподела са нормалном расподелом (тестови: Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk)
- У зависности од природе и квалитета података, за тестирање разлика између група од интереса за ово истраживање користиће се:
 - a) t-test, Anova или Kruskal Wallis test, Wilcoxon rank sum test за испитивање разлика између нумеричких података (телесна тежина, телесна висина, ниво 25(OH)D, калијума, натријума, калцијума, фосфора, магнезијума, дужина трајања болести, број попушених цигарета на дан, број сати физичких активности, број сати проведених на сунцу)
 - б) Pearson χ^2 test, Fisher exact test за испитивање разлика између номиналних и/или ординалних података (пол, услови живота, тип лечења, разлог боравка на отвореном)
- За ниво статистичке значајности биће усвојена вредност $\alpha=0.05$. У случају вишеструког тестирања над истим скупом података, користиће се Bonferroni корекција α - вредности
- Обрада и анализа података ће бити рађена у статистичком програму R - version 3.0.2 (2013-09-25) - "Frisbee Sailing"; Copyright (C) 2013 The R Foundation for Statistical Computing; Platform: i386-w64-mingw32/i386 (32-bit);

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Ово би била јединствена студија која је до сада рађена на нашим просторима. Предвиђено је да се у овом истраживању поређење врши међу групама испитаника оболелих од различитих врста менталних поремећаја. Прегледом литературе може се закључити да су досадашња истраживања углавном рађена поређењем са контролном групом здравих а да готово и нема резултата када су у питању разлике унутар групе менталних поремећаја. Очекује се да резултати покажу постојање везе између концентрације витамина Д и менталних поремећаја, да је ниво витамина Д нижи код особа са дијагностикованим менталним поремећајима, да је ниво витамина Д нижи код особа оболелих од депресије у односу на особе са осталим менталним поремећајима, као и да постоји значајан утицај дијететских и хабитуалних фактора на ниво витамина Д.

2.9. Оквирни садржај дисертације

До сада је утврђено да при недостатку витамина Д настају когнитивни поремећаји и депресивна расположења. Витамин Д рецептори који се налазе у неуронима и глија ћелијама мапирани су у областима мозга које су одговорне за развој депресије, па су из тог разлога спроведене студије које утврђују однос између депресије и витамина Д. Ове студије пружају недовољне и контрадикторне резултате који истичу потребу даљих истраживања. С тим у вези циљ ове студије је утврђивање повезаности концентрације витамина Д и различитих врста менталних поремећаја. Студија је дизајнирана као студија пресека код амбулантних и стационарних пацијената који ће због дијагностикованих менталних поремећаја различитих врста (органски и симптоматски душевни поремећаји, душевни поремећаји узроковани употребом ПАС, шизофренија, схизотипски поремећаји и суманути поремећаји, поремећаји расположења, неуротски стресогени и телесно манифестни поремећаји, душевна заосталост, поремећаји развоја психе и др.) у току 2014. године бити лечени у Клиници за психијатрију Клиничког центра Крагујевац и у Специјалистичко-консултативној служби, Одељења за неуропсихијатрију Дома здравља Крагујевац. За истраживање ће се користити узорци крви у којима ће се одређивати серумске концентрације релеванних параметара, који су груписани у следеће категорије: електролити (калијум, натријум, калцијум, фосфор, магнезијум), хормон (витамин Д, одређивањем 25-хидроксиолекалциферола 25(OH)D). Испитивања узорака вршиће се у Служби за лабораторијску дијагностику Клиничког центра Крагујевац. Биће евалуирани сви они пацијенти код којих је утврђен недостатак витамина Д. Издвојиће се група пацијената оболелих од депресије у којој се очекује нижи ниво 25(OH)D у односу на пацијенте са осталим различитим врстама менталних поремећаја. У анализи прикупљених података користиће се методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе. Примарна варијабла истраживања ће бити вредност витамина Д у крви, а све друге варијабле ће бити секундарне

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Доц. др Sandra Живановић**, доцент Универзитета у Крагујевцу, научни сарадник у области медицинских наука Факултета Медицинских наука у Крагујевцу, ужа научна област Реуматологија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Народно здравље.

2.12. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Миодраг Лукић, професор емеритус Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник

2. Доц. др Јасмина Миловановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

3. Проф. др Милан Петронијевић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Светлане Ристић комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ утврђивање статуса витамина Д код особа са различитим врстама менталних поремећаја и анализа фактора који утичу на његов статус.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Светлане Ристић бити од великог научног и практичног значаја у смислу утврђивања узрока недостатка витамина Д и његове улоге у превенцији и лечењу различитих врста менталних поремећаја.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Светлане Ристић под називом **"Анализа фактора који утичу на ниво витамина Д код особа са менталним поремећајима"** и одобри њену израду.

Проф. др Миодраг Лукић, професор емеритус Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник

Доц. др Јасмина Миловановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

Проф. др Милан Петронијевић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
