

## 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-720/39 од 13.07.2016., именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Маријане Петровић под називом:

„СУПСТИТУЦИЈА ВИТАМИНА Д И КОНЦЕНТРАЦИЈА *VEGF A* У КРВИ И *TGF-β<sub>1</sub>* И НЕФРИНА У УРИНУ КОД БОЛЕСНИКА СА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ ТИП 2”

Чланови комисије су:

1. **проф. др Ђоко Максић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. **проф. др Дејан Петровић**, ванредни професор факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **проф. др Снежана Живанчевић-Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, следећи

## 2. Извештај о оцени научне засноваости теме докторске дисертације

Кандидат др Маријана Петровић испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву докторске дисертације.

### 2.1. Кратка биографија кандидата

Асистент др мед. Маријана Петровић је рођена 27.11.1974. године у Власеници. Основну и средњу школу је завршила са одличним успехом. Медицински факултет Универзитета у Београду завршила је маја 2000. године, са просечном оценом 8,94. Обавезни лекарски стаж завршила је у Војномедицинској академији у Београду, где је завршила и специјализацију из Интерне медицине - октобра 2005., а јуна 2016. године завршила је и последипломске студије облика уже специјализације из нефрологије.

Од 14.11.2005. запослена је у Клиници за нефрологију ВМА. У оквиру Клинике за нефрологију радила је у Одељењу клиничке нефрологије, Одељењу хемодијализе и Центру за трансплатацију солидних органа.

Од 2012. године је асистент на Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, активно учествује у раду са студентима.

Школске 2010/11. год. уписала је академске докторске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на предмету експериментална и клиничка интерна медицина, модул нефрологија и 02.03.2011. године положила усмени докторски испит, са оценом 9.

Актуелни пројекат у ком учествује јесте МФВМА/8/15-17 под насловом „Исхрана, нутритивни статус, кардиоваскуларни коморбидитет и квалитет живота код пацијената са преддијализном хроничном бубрежном инсуфицијенцијом и на хемодијализи" под руководством проф. др Славице Рађен, са Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду.

## **2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

### **Наслов:**

„УТИЦАЈ СУПСТИТУЦИЈЕ ВИТАМИНА Д НА КОНЦЕНТРАЦИЈУ *VEGF A* У КРВИ И *TGF-β<sub>1</sub>* И НЕФРИНА У УРИНУ КОД БОЛЕСНИКА СА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ ТИП 2”

### **Предмет:**

Испитати утицај супституције витамина Д код болесника са дијабетес мелитусом тип 2, са или без дијабетесне нефропатије и недостатком витамина Д, на концентрацију нефрина и *TGF-β<sub>1</sub>* у урину и *VEGF A* у крви, као и на вредност албуминурије, *HbA<sub>1c</sub>*, *CRP*-а, холестерола и триглицерида у крви. Након спроведеног испитивања могли би се издвојити нови биомаркери раног оштећења бубрега у склопу дијабетес мелитуса тип 2 који се могу детектовати и пратити и пре појаве микроалбуминурије. Поред тога, упоредиће се вредности наведених маркера пре и након корекције недостатка витамина Д, и тиме евентуално показати да витамина Д може успорити прогресију оштећења на нивоу бубрега како код болесника са дијабетесном нефропатијом тако и код болесника без манифестне дијабетесне нефропатије. Упоредиће се и вредности наведених маркера пре и након корекције недостатка витамина Д и у односу на пушачки статус пацијента.

### **Хипотезе:**

- Концентрација албумина у урину је значајно нижа након супституције витамина Д.
- Концентрација нефрина и *TGF-β<sub>1</sub>* у урину и *VEGF A* у крви је значајно нижа након супституције витамина Д.
- Вредност *HbA<sub>1c</sub>*, *CRP*-а, холестерола и триглицерида у крви је значајно нижа након супституције витамина Д.
- Концентрација албумина, нефрина и *TGF-β<sub>1</sub>* у урину и *VEGF A* у крви након супституције витамина Д, значајно се снижава само код непущача.

## **2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат је објавио један рад у целини као први аутор на енглеском језику категорије M52, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

1. **Petrović M, Petrović S, Obrenčević K, Vavić N, Jovanović D, Maksić Đ, Rančić N, Dragović T, Obradović S, Pilčević D, Tadić J, Vukomanović-Đurđević B, Ignjatović LJ, Mijušković M, Čukić Z.** Haemorrhagic fever with renal syndrome and diabetes mellitus – case report. *MD-Medical Data* 2016; 8(1): 047-050.

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Дијабетес мелитус тип 2 (ДМ тип 2) је метаболичко обољење које карактерише повишен ниво глукозе у крви и урину. У свету је 2013. регистровано око 382 милиона оболелих, а процењује се да ће тај број до 2035. порастати до 585 милиона. Отприлике једна трећина ових болесника развија дијабетесну нефропатију (ДН) и хроничну бубрежну слабост. ДН је хронична микроваскуларна компликација ДМ, карактерише је вредност албумин/креатинин односа (*UACR*) већа од 300 *mg/g*, хипертензија и прогресивно смањење бубрежне функције. Хронична бубрежна слабост изазвана ДН је најчешћи узрок терминалне бубрежне слабости која захтева лечење дијализом или трансплантацијом бубрега. С обзиром на број оболелих и високе трошкове лечења, неопходно је дефинисати нове биомаркере раног оштећења бубрега, како би се лечење започело што раније и успорила прогресија бубрежне слабости.

Прве промене на нивоу бубрега у склопу ДМ јесу пораст интрагломерулског притиска који изазива повишен проток плазме и пораст јачине гломерулске филтрације. Повећан интрагломерулски притисак механичким путем оштећује ендотелну површину, ремети нормалну структуру гломерулске баријере, индукује експресију цитокина и фактора раста који изазивају појачану синтезу колагена, фибронектина, ламинина. Хиперфилтрација је удружена са гломеруларним увећањем. Механизми којим хипергликемија изазива хипертрофију подразумевају стимулацију и појачану експресију више фактора раста у бубрегу, укључујући *VEGF* и *TGF-β<sub>1</sub>*.

Глукоза и завршни продукти гликозилације стимулишу продукцију *TGF-β<sub>1</sub>* у готово свим ћелијама, његова експресија је појачана у гломерулу и у тубулоинтерстицијуму. Рецептори за *TGF-β<sub>1</sub>* уочавају се на свим структурама гломерула. *TGF-β<sub>1</sub>* стимулише синтезу екстрацелуларног матрикса и смањује активност матрикс металопротеиназа.

Нова истраживања показују да се у склопу ДН прве промене на нивоу гломерула дешавају на подоцитима. Њихови стопаласте продужени су грађени од актинских филамената који играју кључну улогу у везивању подоцита за гломерулску базалну мембрану. Стопаласте продужени суседних подоцита су међусобно повезани адхерентним везама које чине слит дијафрагму (СД). Многобројни протеини, међу којима се издваја нефрин, детерминишу структуру СД и одговорни су за њену селективну пропустљивост. Нефрин је одговоран за контролу цитоскелетне архитектуре, облик и вијабилност подоцита и има улогу сигналног молекула. За адекватну гломерулску функцију неопходан је одређени ниво експресије нефрина.

*VEGF A* је протеин који у бубрегу секретују подоцити, одговоран је за патолошку ангиогенезу како у бубрегу тако и у другим ткивима. У условима хроничне хипергликемије његова синтеза и ослобађање су појачани. *VEGF A* заједно са нефрином утиче на регулацију функције СД. Хистопатолошки налаз биопсије бубрега у раном стадијуму ДН, показује појачану експресију *mRNA VEGF A*. На основу спроведених истраживања претпоставља се да ће у будућности кључну улогу у успоравању прогресије ДН имати стабилизација функције подоцита и *VEGF A*.

Подаци из литературе показују да се нефрин и *TGF-β<sub>1</sub>* у урину и *VEGF A* у крви могу сматрати раним маркерима бубрежног оштећења код болесника са ДМ тип 2, и пре појаве

макроалбуминурије. Такође постоје радови који показују да се корекцијом недостатка витамина Д код болесника са ДМ, могу снизити вредности албуминурије,  $TGF-\beta_1$  у урину, нарочито код непушача. Нема још јасних подата о утицају на ниво нефрина у урину и  $VEGF A$  у крви.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

### Значај студије:

Анализом резултата ове студије добиће се подаци о променама на нивоу бубрега код особа са микроалбуминуријом и нормоалбуминуријом. Тиме би се нефрин и  $TGF-\beta_1$  у урину и  $VEGF A$  у крви могли издвојити као биомаркери раног оштећења бубрега у склопу ДМ тип 2, а витамин Д би нашао своје место у раној превенцији бубрежног оштећења у склопу ДМ тип 2.

Ако се потврде наше хипотезе, то би довело до промена ставова лечења и постављања нових смерница у лечењу пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 и дефицитом витамина Д, а онда би се наставило са истраживањима да се покаже протективни утицај витамина Д и код других категорија нефролошких болесника.

### Циљ студије:

- Анализирати социо-демографске карактеристике (пол, старост, индекс телесне масе и пушачки статус), албуминурију, ниво витамина Д у крви,  $CRP$ , холестерол, триглицериде и клиренс креатинина код пацијента са дијабетес мелитусом тип 2 и недостатком витамина Д.
- Испитати утицај супституције витамина Д на концентрацију албумина, нефрина и  $TGF-\beta_1$  у урину и  $VEGF A$  у крви.
- Испитати утицај супституције витамина Д на вредност  $HbA1c$ ,  $CRP$ -а, холестерола и триглицерида у крви.
- Испитати утицај статуса пушења цигарета на ефекат супституције витамина Д код болесника са дијабетес мелитусом тип 2.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Број оболелих од дијабетес мелитуса тип 2 у свету је сваке године у порасту, а дијабетесна нефропатија је најчешћи узрок терминалне бубрежне слабости. С обзиром на број оболелих и трошкове лечења дијализом или трансплантацијом бубрега, неопходно је дефинисати нове биомаркере раног оштећења бубрега, како би се лечење започело што раније и успорила прогресија бубрежне слабости. Подаци из литературе показују да је у раним фазама дијабетес мелитуса ниво  $VEGF A$  у крви болесника повишен, што утиче на функцију подоцита и ендотелну дисфункцију. Такође, досадашњим испитивањима код оболелих од дијабетес мелитуса, нефрин и  $TGF-\beta_1$  у урину се издавају као потенцијални рани биомаркери бубрежног оштећења. Њихово смањено излучивање након корекције недостатка витамина Д би био потенцијални маркер редукције или успоравања прогресије процеса одговорних за гломерулопатију у дијабетес мелитусу. Уколико би се овим истраживањем доказало снижавање нивоа албуминурије,  $TGF-\beta_1$  и нефрина у урину, и  $VEGF A$  у крви,  $HbA1c$ ,  $CRP$ -а, холестерола и триглицерида у крви, могло би се тврдити да витамин Д својим антифибротичким, антиинфламаторним и антипротеинуричким дејством има значајну улогу у успоравању прогресије бубрежног оштећења у склопу ДМ. С обзиром да ће се током истраживања

вредности  $TGF-\beta_1$  и нефрина у урину, и  $VEGF A$  у крви пратити и код болесника са нормоалбуминуријом, зависно од добијених резултата они би се могли издвојити као биомаркери раног оштећења бубрега, пре појаве микроалбуминурије.

## 2.7. Методе истраживања

### 2.7.1. Врста студије

Истраживање ће бити реализовано по типу проспективне, кохортне, опсервационе студије на пацијентима са дијабетес мелитусом тип 2 са или без дијабетесне нефропатије у Војномедицинској академији.

### 2.7.2. Популација која се истражује

Популација која ће бити обухваћена овом студијом су пацијенти који се амбулантно и хоспитално лече у Клиници за нефрологију и Клиници за ендокринологију Војномедицинске академије, због дијагностикованог дијабетес мелитуса тип 2 са или без дијабетесне нефропатије. Код свих пацијената ће бити потврђен недостатак витамина Д, и након тога започета супституција са холекалциферол капима. Дневна доза холекалциферол капи ће се одредити према званичним препорукама за примену витамина Д, зависно од нивоа витамина Д у крви.

Након шестомесечног праћења 90 пацијената ће бити подељено у три групе на основу вредности албуминурије:

1. Група - пацијенти са нормоалбуминуријом:  $UACR$  мања од  $30\text{ mg/g}$ ,
2. Група - пацијенти са микроалбуминуријом: вредност  $UACR$  између 30 и 300  $\text{mg/g}$ ,
3. Група - пацијенти са макроалбуминуријом, вредност  $UACR$  већа од  $300\text{ mg/g}$ .

Биће анализирани вредности албуминурије, концентрације нефрина и  $TGF-\beta_1$  у урину и  $VEGF A$  у крви,  $HbA1c$ ,  $CRP$ -а, холестерола и триглицерида у крви пре употребе и шест месеци након употребе витамина Д у свакој групи пацијената појединачно, а затим и између група.

Код свих пацијената биће анализирани вредности албуминурије, концентрације нефрина и  $TGF-\beta_1$  у урину и  $VEGF A$  у крви, пре употребе и 6 месеци након употребе витамина Д, у односу на пушачки статус, као и других социо-демографских карактеристика. За ово испитивање добијена је сагласност Етичког одбора Војномедицинске академије.

### 2.7.3. Узорковање

У истраживање ће бити укључени пацијенти животне доби од 18-75 година. Сви ће потписати формулар пристанка информисаног пацијента. Укључујући критеријуми су: (1) дијагностикован дијабетес мелитус тип 2, модалитет лечења није битан (битно је да није мењан 3 месеца пре укључења у студију и да се неће мењати током студије), (2) сви имају потврђен недостатак витамина Д (вредност витамина Д испод  $70\text{ nmol/l}$ ), (3) клиренс креатинина већи или једнак  $60\text{ ml/min/1.73m}^2$ , (4) код свих је у редовну терапију укључен  $ACE$  инхибитор или  $ARBs$  минимално три месеца пре започињања студије и њихова доза неће бити мењана током студије, (5) вредност албуминурије се може кретати од нормоалбуминурије, преко микроалбуминурије до макроалбуминурије.

У нашој кохортној студији неће постојати контролна група пацијената, јер ће пацијенти сами себи бити контрола, с обзиром да ће им се мерити вредност наведених параметара у периоду дијагностикованог недостатка витамина Д и шест месеци након употребе витамина Д.

Критеријуми за искључивање пацијената из клиничког испитивања биће следећи: (1) клиренс креатинина мањи од  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , (2) претходно дијагностикован неки од типова гломерулонефритса, (3) дијагноза системске болести (4) вредност серумског калцијума (вредност коригована према вредности серумског албумина) преко  $2,45 \text{ mmol/l}$ , (5) вредност серумског фосфора преко  $1,65 \text{ mmol/l}$ , (6) конгестивна срчана слабост, (7) преболели инфаркт миокарда, (8) лоше регулисана хипертензија уз неопходност корекције терапије, (9) трудноћа, (10) малигна болест, (11) цироза јетре, (12) хепатитис Б или Ц и (13) употреба препарата витамина Д током 6 месеци пре започињања студије.

#### 2.7.4. Варијабле које се мере у студији

**Независне варијабле:** пол, старост, пушачки статус, телесна маса, телесна висина, индекс телесне масе.

##### **Зависне варијабле:**

- Основни хематолошки и биохемијски профил: комплетна крвна слика, уреа, креатинин, гликемија, албумини, калијум, калцијум, фосфор, холестерол, триглицериди, као и *CRP*, *HbA1c* и *iPTH*; сви параметри ће се одређивати на почетку студије и 6 месеци после употребе витамина Д. Једино ће се вредност калцијума, фосфора и витамина Д проверити и два месеца након започињања супституције због евентуалне корекције дозе препарата витамина Д.
- Албуминурија ће бити одређена односом албумин/креатинин *UACR* у јутарњем узорку урина, на почетку студије и 6 месеци након употребе витамина Д.
- Клиренс креатинина ће се израчунати применом *CKD-EPI* формуле на почетку студије и 6 месеци након употребе витамина Д.
- Концентрација нефрина (нефрин/креатинин однос) и *TGF-β<sub>1</sub>* (*TGF-β<sub>1</sub>*/креатинин однос) у урину ће се одређивати у јутарњем узорку урина на почетку студије и 6 месеци после употребе витамина Д.
- Концентрација *VEGF A* ће се одређивати у узорку венске крви на почетку студије и 6 месеци након употребе витамина Д.

**Хематолошке и биохемијске анализе крви, *CRP*, *HbA1c*, *iPTH*, витамин Д и *VEGF A* у крви, као и нефрин и *TGF-β<sub>1</sub>* у урину, радиће се у Институту за биохемију ВМА.**

**Витамин Д:** биће одређиван методом течне хроматографије-масене спектрометрије, и биће изражен у  $\text{nmol/l}$ , вредности испод  $70 \text{ nmol/l}$  сматраће се недостатком.

**Клиренс креатинина:** биће одређен применом *CKD-EPI* формуле ( $GFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993 \text{ ж. доб} \times 1.018$  [ако је особа женског пола]) и изражен у  $\text{ml/min/1,73 m}^2$ .

**Одређивање албуминурије:** квантитативно одређивање албуминурије ће се израчунавати односом албумин/креатинин у урину (*UACR*) из јутарњег узорка урина, користећи имунонефелометријску методу и биће изражена у  $\text{mg/g}$ . Нормоалбуминуријом сматраће се вредност *UACR* мања од  $30 \text{ mg/g}$ , микроалбуминуријом вредност *UACR* између  $30$  и  $300 \text{ mg/g}$ , макроалбуминуријом вредност *UACR* већа од  $300 \text{ mg/g}$ .

**Одређивање TGF- $\beta$ 1 у урину:** анализа ће се радити из предходно узетих узорака урина који ће до момента анализе бити замрзнути на  $-80^{\circ}\text{C}$ . TGF- $\beta$ 1 ће бити одређен применом *ELISA (R&D System, Inc.)* комерцијалног имуноензимског теста, уз обавезу придржавања упутстава од стране произвођача кита. Минимална концентрација TGF- $\beta$ 1 која се може детектовати у урину применом овог теста износи  $7,80\text{ pg/ml}$ . Концентрација TGF- $\beta$ 1 у спот узорку урина биће израчуната односом TGF- $\beta$ 1/креатинин у урину.

**Одређивање нефрина у урину:** анализа ће се радити из предходно узетих узорака урина који ће до момента анализе бити замрзнути на  $-80^{\circ}\text{C}$ . Нефрин ће бити одређен применом *ELISA* комерцијалног имуноензимског теста, и изражен у  $\text{ng/ml}$ , (највероватније ће се користити *human NPHN (Nephryn) ELISA kита, Cat NO E-EL-H1901, Elebascience Biotech Co.Ltd, Wuhan, Hubei Province*). Минимална концентрација нефрина у урину (*Human NPHN*) која се може измерити овим тестом је  $0,1\text{ ng/ml}$ . Концентрација нефрина у спот узорку урина биће израчуната односом нефрин/креатинин у урину.

**Одређивање VEGF A у крви:** анализа ће се радити из предходно узетих узорака венске крви који ће до момента анализе бити замрзнути на  $-80^{\circ}\text{C}$ . VEGF A у крви биће одређен применом *ELISA (R&D System, Inc.)* комерцијалног имуноензимског теста, уз обавезу придржавања упутстава од стране произвођача кита. Мерни опсег износи од  $23,4\text{-}1500\text{ pg/ml}$ .

### 2.7.5. Снага студије и величина узорка

На основу стандардних статистичких параметара (снага студије 80% (0,80), вероватноћа  $\alpha$  грешке 0,05, двострано тестирање, једнаке величине група), да би се пронашла значајна разлика у вредности односа TGF- $\beta$ 1/креатинин пре и након терапије витамином Д у односу на пушачки статус оболелих од ДМ тип 2 (однос TGF- $\beta$ 1/креатинин у урину код пушача пре третмана износио је  $19,2\text{ ng/mmol}$  а после третмана  $21,6\text{ ng/mmol}$ , док је код непушача пре третмана био  $34,7\text{ ng/mmol}$ , а после третмана  $5,9\text{ ng/mmol}$ ; из овога видимо да код пушача имамо повећање од 12,5%, а код непушача смањење односа TGF- $\beta$ 1/креатинин од 82,99%), израчуната је потребна величина узорка  $\chi^2$  тестом, користећи *G\*Power 3.1*, од 9 пацијената по групи. Међутим, планира се укључење укупно 90 пацијената.

### 2.7.6. Статистичка обрада података

Комплетна статистичка анализа података ће бити урађена у статистичком компјутерском програму, *PASW Statistics*, верзија 18. Све атрибутивне варијабле ће бити представљене у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија ће бити тестирана Хи-квадрат тестом. Све континуалне варијабле ће бити представљене у облику средње вредности  $\pm$  стандардне девијације ако се ради о нормалној расподели података, док ће варијабле које не испуњавају ове критеријуме бити приказане у облику медијане са стандардном грешком. Ако се укаже прилика подаци ће бити представљени и у облику распона (минимална-максимална вредност) и 95% интервала поверења. Разлике у континуалним варијаблама ће бити тестиране уз помоћ Студентовог т тест за зависне узроке или Вилкоксеновог тест, у зависности од нормалности расподеле која ће бити проверена на основу Колмогоров-Смирновљевог теста. Ако се укаже потреба биће коришћена и батерија тестова АНОВА и њене непараметарске алтернативе. Јачина повезаности појединих параметара биће утврђена употребом Пирсонове или Спиарманове корелационе анализе. Све анализе ће бити процењене на нивоу статистичке значајности од  $p < 0,05$ . Након статистичке обраде података резултати ће бити представљени табеларно и графички.

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати ове докторске тезе допринеће утврђивању утицају витамина Д на процесе који су одговорни за развој и погресију промена у ткиву бубрега и ендотелу крвних судова у склопу ДМ тип 2. Очекује се да ће се снижавањем вредностима нефрина и  $TGF-\beta_1$  у урину 6 месеци након употребе витамина Д, у односу на вредности пре почетка третмана показати да витамин Д успорава оштећење подоцита и процес фиброзе, како на нивоу гломерула тако и на нивоу тубулоинтерстицијума. Снижењем вредности  $VEGF A$  у крви могло би се индиректно показати да витамин Д може имати утицаја на стабилизацију функције подоцита и успоравање ендотелне дисфункције. Уколико би корекција недостатка витамина Д побољшала гликорегулацију и липидни статус и снизила вредност  $CRP$ -а, могло би се тврдити да витамин Д индиректно успорава атеросклеротске и инфламаторне процесе у склопу ДМ тип 2. Очекује се да корекција недостатка витамина Д значајније утиче на успоравање прогресије промена у бубрегу и ендотелу крвних судова код непушача са ДМ типа 2 у односу на пушаче.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Резултати ове докторске тезе допринеће утврђивању утицаја супституције витамина Д на процесе који су одговорни за развој и погресију промена у ткиву бубрега и ендотелу крвних судова код пацијената са ДМ тип 2, тако што ће се упоредити вредности нефрин и  $TGF-\beta_1$  у урину и  $VEGF A$  у крви пре и након шестомесечне примене витамина Д. Упоредиће се и вредности албуминурије,  $CRP$ -а,  $HbA1c$  и липидног статуса пре и након супституције витамина Д. Добијени подаци биће упоређени и у односу на пушачки статус пацијената. Такође циљ ове студије је да покуша да издвоји ране биомаркере бубрежног оштећења у склопу ДМ тип 2 који би се могли регистровати и пратити пре појаве микроалбуминурије. Ако се потврде хипотезе студије, то би довело до промена ставова лечења и постављања нових смерница у лечењу пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 и дефицитом витамина Д, што би дало идеје за наставак истраживања да се покаже протективни утицај витамина Д и код других категорија нефролошких болесника.

## 3. Предлог ментора:

За ментора се предлаже доцент др Тамара Драговић, са Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина.

Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3.1. Компетентност ментора

1. **Dragović T**, Marinković D, Kiković S, Pejović J, Hajduković Z. Some specificities in the management of hyperglycemia in patients with diabetic kidney disease. *Vojnosanit Pregl.* 2016; DOI: 10.2298/VSP150321008D.
2. **Dragović T**, Ajdinović B, Hrvачević R, Ilić V, Magić Z, Anđelković Z, Kocev N. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism could influence renoprotective response to losartan treatment in type 1 diabetic patients with high urinary albumin excretion rate. *Vojnosanit Pregl.* 2010;67(4):273-8.



3. **Dragović T.** Microalbuminuria in diabetes: Definition, identification techniques, and the significance of early recognition. *Vojnosanitetski pregled.* 2006;63(12):1027-32.
4. **Dragović T.** Glycemic control and primary prevention of diabetic nephropathy. *MD-Medical Data* 2014;6(4): 373-7.
5. **Dragović T, Mijušković Z, Anđelković Z.** Efficacy of angiotensin II receptor antagonist (Valsartan) in therapy of persistent microalbuminuria. *Monduzzi editore: Euromedlab 2003, Proceedings of the 15th IFCC-FESCC European congress of clinical chemistry and laboratory medicine.* Barcelona, Spain. June 1-5 2003: 1067-70.
6. **Ajdinovic B, Dragovic T, Magic Z, Kocev N.** The importance of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism to losartan treatment in improving glomerulopathy in type 1 diabetic patients. *Hell J Nucl Med.* 2015;18 Suppl 1:153.
7. **Ajdinović B, Dragović T, Trajković S.** GFR normalisation by valsartan in patients with incipient diabetic nephropathy. *Eur J Nucl Med* 2003; 30 (Suppl 2): S 368.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Интерна медицина, нефрологија.

#### 5. Научна област чланова комисије

1. **проф. др Ђоко Максић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. **проф. др Дејан Петровић**, ванредни професор факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **проф. др Снежана Живанчевић-Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

### Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публикованих радова, комисија закључује да кандидат **др Маријана Петровић** 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, где се испитује утицај супституције витамина Д код болесника са ДМ тип 2 и недостатком витамина Д на ране маркере оштећења бубрежне функције нефрина и  $TGF-\beta_1$  у урину и  $VEGF A$  у крви, као и на вредности албуминурије,  $CRP$ -а,  $HbA_{1c}$  и липидног статуса.
3. Комисија је обратила пажњу на наслов докторске дисертације и предложила минималну корекцију, уместо првобитног наслова „СУПСТИТУЦИЈА ВИТАМИНА Д И КОНЦЕНТРАЦИЈА  $VEGF A$  У КРВИ И  $TGF-\beta_1$  И НЕФРИНА У УРИНУ КОД БОЛЕСНИКА СА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ ТИП 2”, предложен је наслов „УТИЦАЈ СУПСТИТУЦИЈЕ ВИТАМИНА Д НА КОНЦЕНТРАЦИЈУ  $VEGF A$  У КРВИ И  $TGF-\beta_1$  И НЕФРИНА У УРИНУ КОД БОЛЕСНИКА СА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ ТИП 2”

4. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др **Маријане Петровић** бити од великог научног и практичног значаја.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Маријане Петровић под називом „УТИЦАЈ СУПСТИТУЦИЈЕ ВИТАМИНА Д НА КОНЦЕНТРАЦИЈУ *VEGF A* У КРВИ И *TGF-β<sub>1</sub>* И НЕФРИНА У УРИНУ КОД БОЛЕСНИКА СА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ ТИП 2” и одобри њену израду.

#### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**проф. др Ђоко Максић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник

---

**проф. др Дејан Петровић**, ванредни професор факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

---

**проф. др Снежана Живанчевић-Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

---

у Крагујевцу, 12.08.2016.