

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 22.12.2017. godine, broj 5940/14, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Uticaj aerobog treninga na biohemijske parametre inflamacije i koagulacije i funkcionalni status kardiovaskularnog sistema kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2“**

kandidata dr Divne Trebinjac, zaposlene u Univerzitetnoj bolnici Ullevål u Oslu. Mentor je Prof. dr Ivana Petronić Marković. Komentor je Prof. dr Nebojša Lalić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Sanja Mazić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Milica Lazović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Naučni saradnik Dr Dejan Nikolić, Univerzitetna dečja klinika

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Divne Trebinjac napisana je na ukupno 98 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 37 tabela i 33 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U uvodu je detaljno objašnjen status inflamacije u patofiziologiji dijabetes melitusa tip 2 i uticaj fizičkog treninga na inflamatorni status i stanje hiperkoagulabilnosti u dijabetes melitusu tip 2. Dalje je detaljno razmatran uticaj fizičkog treninga na funkcionalni status

kardiovaskularnog sistema u dijabetes melitusu tip 2 kao i prisustvo metaboličkog sindroma u patofiziologiji dijabetes melitusa tip 2 i uticaj fizičkog treninga na komponente metaboličkog sindroma. Ukazano je na stanje endotelne disfunkcije u dijabetes melitusu tip 2 i objašnjen je uticaj fizičkog treninga na stanje endotela. Na kraju uvoda ukazano je na biomolekularne mehanizme dejstva fizičkog treninga shodno aktuelnoj literaturi.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja uticaja osmonedeljnog aerobnog treninga na inflamatorni i koagulacioni status kao i kapacitet kardiovaskularnog sistema kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, ispitivanja korelacija između parametara inflamacije, koagulacije, metaboličkog sindroma i kapaciteta kardiovaskularnog sistema kao i ispitivanja uticaja aerobnog treninga na jačinu navedenih korelacija. Specifični ciljevi su ispitivanje stepena inflamacije i koagulacije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 kao i jačine korelacija između parametara inflamacije i koagulacije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema polu.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o longitudinalnoj observacionoj studiji sprovedenoj na odeljenju rehabilitacije Opšte bolnice u Užicu. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju. Studija je sprovedena saglasno Helsinškoj deklaraciji, u skladu sa etičkim standardima i u skladu sa nacionalnim i internacionalnim smernicama. Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje i isključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije, intervencija, instrumenti merenja, laboratorijske analize i aparatura i statističke metode. Testiranje u vidu testa opeterećenja i laboratorijskih analiza obavljeno je pre i nakon intervencije u vidu osmonedeljnog aerobnog treninga.

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

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 267 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Ova studija je pokazala statistički značajnu razliku u vrednostima Metaboličkog Ekvivalenta, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, glikemije i obima struka nakon intervencije. Prosečna vrednost Duke Treadmill Score od 4.67 pre studije ukazuje na umeren rizik za nastanak koronarne bolesti, dok prosečna vrednost Duke Treadmill Score od 5.61 dobijena nakon studije ukazuje na mali rizik za nastanak koronarne bolesti. Pokazano je da promene u vrednostima metaboličkog ekvivalenta kao odraza funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema u smislu povećanja vrednosti nakon studije koreliraju sa smanjenjem mortaliteta. Prema analizama korelacija između hs-CRP i fibrinogena pokazana je pozitivna korelacija bazalno kod ispitanika oba pola koja postaje slabija kod ispitanika muškog pola i nesigifikantna kod ispitanika ženskog pola nakon studije. Pozitivne korelacije bazalno između D-dimera i hs-CRP i fibrinogena, između hs-CRP i FII, FV, FVII koagulacije, između D-dimera i FII, FVII kod ispitanika muškog pola su odsutne kod ispitanika ženskog pola. Pokazano je slabljenje jačine korelacija između D-dimera i hs-CRP, hs-CRP i FII, FV, FVII koagulacije, D-dimera i FII, FVII kod ispitanika muškog pola nakon intervencije. Ukazano je na postojanje jačih korelacija između bazalnih parametara inflamacije i koagulacije kod ispitanika muškog pola u odnosu na ispitanike ženskog pola sa dijabetes melitusom tip 2, a time i moguće povećanje koagulacioni i inflamatorni potencijal kod ispitanika muškog pola, što bi trebalo ispitati u narednim istraživanjima. Slabljenje jačine mnogih pozitivnih korelacija između parametara inflamacije i koagulacije nakon intervencije kod ispitanika oba pola ukazuje na efekat aerobnog treninga na smanjenje jačine povezanost između inflamatornih i koagulacionih parametara u dijabetes melitusu tip 2, što bi trebalo ispitati u budućnosti. Studija ukazuje na jedinstveni efekat osmonedeljnog aerobnog treninga na poboljšanje stanja endotela putem smanjenja nivoa von Willebrand faktora koji je jedan od glavnih uzroka endotelne disfunkcije kod dijabetičara. S obzirom na to da su nedavna istraživanja ukazala na mogući antiinflamatorni efekat faktora X koagulacije i da ovo istraživanje pokazuje povećanje nivoa faktora X koagulacije u okviru referentnih vrednosti nakon intervencije, neohodno je sprovesti dalja klinička ispitivanja u tom pravcu.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Prema rezultatima ove studije, primena osmonedeljnog fizičkog treninga ne dovodi do statistički značajnog smanjenja nivoa hs-CRP što odgovara rezultatima drugih studija (Konnov i saradnici, 2010, Lvinger i saradnici, 2009, Swift i saradnici, 2012). Pokazana je jaka pozitivna korelacija između nivoa CRP i fibrinogena kod dijabetičara što odgovara u

potpunosti rezultatima istraživanja Dehnavi i saradnika (2008) ukazujući na povezanost inflamacije i koagulacije u dijabetesu. Rezultati ovog istraživanja koji pokazuju pozitivnu korelaciju između nivoa CRP i obima struka testirano na celom uzorku koreliraju sa rezultatima Huffman i sradanika iz 2010. godine, Junqueira i sradanika iz 2009. godine i Ebrahimi i sradanika iz 2016. godine. Prema rezultatima ove studije, nivo fibrinogena kod ispitanika ženskog pola je iznad referentne vrednosti kako bazalno tako i posle studije, dok je kod ispitanika muškog pola u referentnim vrednostima. Slične rezultate publikovali su Kafle i Shrestha (2010). Po istraživanju Koeehler i Bottoni iz 2014. godine, fizički trening ne dovodi do smanjenja nivoa D-dimera, što korelira sa rezultatima ove studije, testirano na celom uzorku kao i prema polu. Ovim istraživanjem nije pokazana korelacija između D-dimera i vWF testirano na celom uzorku kao i prema polu, što odgovara rezultatima Kathleen i saradnika iz 2012. godine. Jedno skorašnje istraživanje (Nikolić SB i saradnici, 2015.) je pokazalo pozitivnu korelaciju između vWF i sistolnog krvnog pritiska ukazujući na to da abnormalnosti u hemostazi mogu biti mogući faktor koji doprinosi stanju hipertenzije, što ovom studijom nije potvrđeno, sa preporukom za nova istraživanja u tom pravcu. Ovim istraživanjem je pokazano smanjenje nivoa vWF posle studije testirano na celom uzorku kao i prema polu, što korelira sa rezultatima Creighton i saradnika iz 2013. godine, dokazujući povoljan uticaj fizičkog treninga na stanje endotela a time i na koagulacioni status kod dijabetičara. Po jednom skorašnjem istraživanju (Dayer i saradnici, 2014.) postoji pozitivna korelacija između FV koagulacije i vWF kod pacijenata sa dijabetesom što odgovara rezultatima ove studije. Najnovija istraživanja pokazuju jako interesantne rezultate vezane za jednu od mogućih funkcija faktora FXa koagulacije. Ekspozicija faktoru X koagulacije signifikantno smanjuje produkciju proinflamatornih citokina putem inhibicije aktivacije nuklearnog faktora kappa-B u THP-1 ćelijama uz pomoć phosphatidylinositol 3-kinase preko koje se ostvaruje ovaj antiinflamatorni efekat (Gleeson i saradnici, 2014). Ova studija pokazuje signifikantno povećanje nivoa faktora X koagulacije u okviru referentnih vrednosti kod ispitanika ženskog pola posle studije. Pored toga, pokazana je i umereno jaka pozitivna korelacija između CRP i FX koagulacije kod ispitanika muškog pola bazalno koja prelazi u slabu korelaciju posle studije, dok kod ispitanika ženskog pola ista korelacija nije signifikantna ni bazalno ni nakon studije. Povećanje nivoa FX koagulacije u okviru referentnih vrednosti koje je pokazano ovom studijom mogao bi biti jedan od načina antiinflamatornog delovanja fizičkog treninga, što bi budućim istraživanjima trebalo ispitati. Osmonedeljna primena fizičkog treninga rezultuje prosečnim povećanjem metaboličkog

ekvivalenta za 1,1 MET što odgovara rezultatima Crowe i saranika iz 2015. godine kao i van den Berg i saradnika iz 2010. godine. Po rezultatima HART-D studije iz 2016. godine, primena fizičkog treninga dovodi do značajnog povećanja kardiovaskularnog kapaciteta kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2. Ovim istraživanjem je pokazana negativna korelacija između funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema izraženog u MET-ima i sistolnog krvnog pritiska u miru bazalno testirano na celom uzorku, što odgovara rezultatima istraživanja Raber i saradnika iz 2003. godine, prema kojem hipertenzija pridodata dijabetesu dovodi do smanjenja funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema. Prema Svacinova i saradnicima (2008), aerobni trening u trajanju od dvanaest nedelja dovodi do smanjenja vrednosti sistolnog krvnog pritiska i povećanja kardiovaskularnog kapaciteta kod dijabetičara što je potvrđeno ovom studijom. Po Leehey i saradnicima (2009), aerobni trening u trajanju od osam meseci dovodi do produženja trajanja opterećenja na tredmilu usled bolje kondicioniranost kardiovaskularnog sistema, što je potvrđeno ovom studijom. Po Segerstrom i saradnicima (2008), aerobni trening u trajanju od dvanaest nedelja dovodi do povećanja dužine trajanja testa opterećenja kod dijabetičara i povećanja maksimalne konzumacije kiseonika, što korelira sa ovim rezultatima. Ovim istraživanjem je pokazana statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima glikemije pre i nakon intervencije, što korelira sa istraživanjem Burr i saradnika iz 2010. godine. Pokazano smanjenje vrednosti sistolnog krvnog pritiska odgovara rezultatima istraživanja Mc Neilly i saradnika (2012) i Strasser i saradnika, (2010), kao i dijastolog krvnog pritiska što odgovara rezultatima Monteiro i saradnika (2010). Prema jednoj meta-analizi iz 2016. godine (Zou i saradnici), primena fizičke aktivnosti rezultira smanjenjem vrednosti dijastolnog krvnog pritiska nakon šest meseci primene, dok je ovom studijom taj efekat postignut nakon dvomesečne intervencije. Alvarez i saradnici (2016) su pokazali da primena aerobnog intervalnog treninga visokog intenziteta uspešno dovodi do smanjenja nivoa glikemije i sistolnog krvnog pritiska, što korelira sa rezultatima ove studije.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Divna Trebinjac, Ivana Petronic, Nebojsa Lalic, Dejan Nikolic. Correlation between coagulation and onflammation state in patients with diabetes melitus tzpe 2 with gender differences : Is there any impact of eight weeks exercise training? Vojnosanitetski pregled. 2017: 83-83, <https://doi.org/0.2298/VSP170319083T>

## **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Uticaj aerobog treninga na biohemiskje parametre inflamaacije i koagulacije i funkcionalni status kardiovaskularnog sistema kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2**“ dr Divne Trebinjac predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja aerobnog fizičkog treninga na inflamatorni i koagulacioni status kao i funkcionalni kapacitet kardiovaskularog sistema i jedno je među malobrojnim istraživanjima koje rasvetljava uticaj aerobnog treninga na jačinu korelacija između inflamatornog i koagulacionog statusa sa osvrtom na razlike prema polu u dijabetes melitusu tip 2.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Divne Trebinjac i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.01.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Sanja Mazić

\_\_\_\_\_

Prof. dr Milica Lazović

\_\_\_\_\_

Naučni saradnik dr Dejan Nikolić

\_\_\_\_\_

Mentor:

Prof. dr Ivana Petronić Marković

\_\_\_\_\_

Komentor:

Prof. dr Nebojša Lalić

\_\_\_\_\_