

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nastavno-naučnog Veća Farmaceutskog fakulteta, održanoj 8.4.2021. godine, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom "Ispitivanje kvalitativnih i kvantitativnih karakteristika lipoproteina visoke gustine i njihove povezanosti sa markerima dislipidemije i metaboličkog sindroma" kandidata diplomiranog farmaceuta-medicinskog biohemičara Jelene Janać u sastavu:

1. Prof. dr Zorana Jelić-Ivanović, mentor, profesor emeritus, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet
2. Prof. dr Vesna Dimitrijević-Srećković, mentor, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. Dr Aleksandra Zeljković, vanredni profesor Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet

Članovi Komisije su pregledali priloženu disertaciju i podnose Nastavno-naučnom Veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći izveštaj.

IZVEŠTAJ

A. Sadržaj doktorske disertacije

Doktorska disertacija je napisana na 100 strana, ima 46 tabela, 22 slike i 185 literaturnih navoda. Sadržaj doktorske disertacije je izložen u poglavljima: Uvod, Ciljevi istraživanja, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura.

Cilj ove studije je primarno usmeren ka analizi strukturnih i funkcionalnih karakteristika lipoproteina visoke gustine (*high-density lipoproteins* – HDL) kod ispitanika sa metaboličkim sindromom (MS) i pridruženim stanjima. Analiza zastupljenosti pojedinačnih HDL subfrakcija, modulatora strukture i markera antioksidativne funkcije HDL čestica, te koncentracije oksidovanog HDL (OxHDL) je izvedena radi dobijanja sveobuhvatnog uvida u osobine HDL čestica i, u skladu s tim, njihovu potencijalnu ulogu u razvoju kardiometaboličkih komplikacija kod ispitanika. U cilju ispitivanja karakteristika HDL čestica u stanjima koja su blisko povezana sa MS, navedeni markeri su analizirani kod ispitanika kategorizovanih u tri kategorije na osnovu vrednosti indeksa masne jetre (*fatty liver index*-FLI), kao surogat markera za utvrđivanje prisustva nealkoholne masne bolesti jetre (*non-alcoholic fatty liver disease*-NAFLD) [1]. Dodatno su analizirana svojstva HDL čestica u kategorijama metabolički zdravog i nezdravog fenotipa kod gojaznih i ispitanika sa prekomernom telesnom masom. U cilju dobijanja uvida u povezanost kvalitativnih osobina HDL čestica sa metaboličkim promenama koje su karakteristične za MS i srodna stanja, ispitane su korelacije markera kvalitativnih svojstava ovog lipoproteina sa ostalim parametrima lipidnog profila i glikoregulacije, te markerima inflamacije, adipocitokinima i antropometrijskim veličinama.

U poglavlju **Materijal i metode** su navedeni podaci o ispitanicima i primenjenim metodama. U studiji su učestvovali pacijenti Kabineta za ishranu i prevenciju metaboličkih poremećaja u sklopu Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma (Klinički centar Srbije). Inicijalno je uključen 201 ispitanik. Osnovna grupa ispitanika sa MS i NAFLD je formirana tako što su na samom početku su iz studije isključeni ispitanici sa aterosklerotskim KVB (N=15), dijagnozom tip 2 dijabetes melitusa (N=19), na terapiji statinima, fibratima ili nikotinskom

kiselinom (N=18), kao i oni kod kojih su nedostajali podaci za izračunavanje FLI (N=19), tako da je finalno u studiju uključeno 130 učesnika. Komponente MS su definisane na osnovu kriterijuma preporučenih od strane Američkog udruženja za bolesti srca (*American Heart Association*) i Nacionalnog instituta za srce, pluća i krv (*National Heart, Lung, and Blood Institute*) iz 2005. godine [2]. Definicija MS je zasnovana na osnovu prisustva tri ili više komponenti. Na osnovu indeksa telesne mase su definisani prekomerna telesna masa ($25,0 \leq \text{indeks telesne mase} < 30,0$) i gojaznost ($\text{indeks telesne mase} \geq 30,0$). Dodatno je izvršena klasifikacija gojaznih i ispitanika sa prekomernom telesnom masom u kategorije metabolički zdravog i metabolički nezdravog fenotipa, pa je analiza karakteristika HDL čestica izvršena i u tim novoformiranim grupama. Metabolički zdrav fenotip je definisan na osnovu odsustva komponenti MS, izuzev obima struka. Metabolički nezdrav fenotip je definisan na osnovu prisustva ≥ 1 komponente MS, izuzev obima struka. Studija je izvedena u skladu sa etičkim standardima navedenim u Helsinškoj deklaraciji i odobrena od strane Etičkog odbora Kliničkog centra Srbije i Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Koncentracije osnovnih biohemijskih parametara su određene rutinskim laboratorijskim metodama. U poglavlju Materijal i metode je navedena formula upotrebljena za izračunavanja FLI i kriterijumi za kategorizaciju ispitanika na osnovu vrednosti FLI. Takođe su navedene polno-specifične formule za izračunavanje indeksa visceralne gojaznosti (*visceral adiposity index* – VAI) i starosno-specifične granične vrednosti VAI za klasifikaciju ispitanika na osnovu stepena disfunkcije masnog tkiva. Aktivnosti lecitin-holesterol-acil-transferaze (*lecithin-cholesterol acyltransferase* – LCAT) i holesterol-estar transfernog proteina (*cholesteryl ester transfer protein* – CETP) su procenjene upotrebom odgovarajućih matematičkih modela zasnovanih na određivanju koncentracije slobodnog i ukupnog holesterola u plazmi i frakciji plazme koja sadrži samo HDL. Pojedinačne subfrakcije HDL i lipoproteina niske gustine (*low density lipoproteins* – LDL) su razdvojene metodom vertikalne nedenaturišuće gradijent gel elektroforeze. Kvantifikacija lipoproteinskih subfrakcija je izvršena denzitometrijski. Koncentracije OxHDL, CETP, serumskog amiloda A (SAA), paraoksonaze 1 (PON1), paraoksonaze 3 (PON3), leptina i adiponektina su određene komercijalnim imuno-enzimskim testovima (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA). Paraoksonazna aktivnost PON1 je određena kinetičkom metodom. Koncentracija lipidnih hidroperoksida (LOOH) je izmerena spektrofotometrijskom metodom. Na kraju poglavlja su navedene statističke metode upotrebljene za opisivanje i analizu rezultata. Poređenje podataka između dve grupe je izvršeno uz pomoć Student t-testa za normalno distribuirane podatke i Mann-Whitney U testa za asimetrično distribuirane vrednosti. Podaci tri grupe ispitanika su međusobno upoređeni analizom varijanse uz post hoc Tukey test za normalno distribuirane podatke i Kruskal-Wallis-ovim testom za asimetrično distribuirane vrednosti. Kategoričke promenljive su upoređene uz pomoć Chi-kvadrat testa. Multivarijantna linearna regresiona analiza je sprovedena u cilju procene nezavisnog doprinosa parametara uključenih u izračunavanje FLI na aktivnost LCAT. Korelacija između promenljivih je izražena Spearman-ovim koeficijentom korelacije. Prediktivni potencijal ispitivanih markera je procenjen logističkom regresijom i analizom ROC (*Receiver Operating Characteristics*) krivih.

Na početku poglavlja **Rezultati** su navedene osnovne karakteristike cele grupe ispitanika: starost, zastupljenost polova, antropometrijske veličine (obim struka, indeks telesne mase), vrednosti sistolog i dijastolnog krvnog pritiska, parametri glikoregulacije i osnovni parametri lipidnog profila, kao i relativna zastupljenost pojedinačnih komponenti MS. U narednom delu poglavlja **Rezultati** su prikazane su razlike između ispitanika razvrstanih prema polu u osnovnim demografskim i kliničkim podacima (starosti, pušačkom statusu, antropometrijskim veličinama, vrednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska), parametrima lipidnog profila i glikoregulacije, zastupljenosti MS, kao i koncentracijama adipocitokina, markera inflamacije i oksidativnog stresa između ispitanika različitog pola. Uz uporednu analizu zastupljenosti pojedinačnih LDL i HDL subfrakcija, ispitanice su i razlike u markerima kvalitativnih karakteristika i remodelovanja HDL čestica kod ispitanika klasifikovanih prema polu. Sledeći deo poglavlja **Rezultati** je posvećen analizi ispitivanih parametara između grupa formiranih prema prisustvu MS. Prikazane su razlike u

osnovnim demografskim i kliničkim podacima, parametrima lipidnog profila i glikoregulacije, kao i koncentracijama adipocitokina, markera inflamacije i oksidativnog stresa. U odnosu na prisustvo MS su uporedno analizirani raspodela LDL i HDL subfrakcija i markeri kvalitativnih karakteristika i remodelovanja HDL čestica. Dodatno, prikazane su razlike u markerima karakteristika HDL čestica (koncentraciji HDL-holesterola, relativnoj zastupljenosti pojedinačnih HDL subfrakcija, markerima remodelovanja i antioksidativne aktivnosti HDL čestica i koncentraciji OxHDL) u odnosu na prisustvo pojedinačnih komponenti MS.

Sledeći deo poglavlja **Rezultati** je posvećen analizi karakteristika HDL čestica i ostalih ispitivanih parametara kod pacijenata klasifikovanih na osnovu FLI. Pored demografskih, osnovnih kliničkih i laboratorijskih podataka, uporedno su prikazane razlike u koncentracijama adipocitokina, markera inflamacije i oksidativnog stresa između grupa sa različitim vrednostima FLI. Zatim su analizirane razlike u raspodeli pojedinačnih LDL i HDL subfrakcija i markerima kvalitativnih karakteristika i remodelovanja HDL čestica između FLI kategorija. Na osnovu uočenih razlika u markerima kvalitativnih karakteristika i remodelovanja HDL čestica, binarnom logističkom regresionom analizom je ispitan potencijal selektovanih markera u predikciji prisustva NAFLD. S obzirom na to da je prethodnom analizom utvrđen nezavisni potencijal LCAT u predviđanju pojave NAFLD, multivarijantnom linearnom regresionom analizom je procenjen nezavisan doprinos parametara uključenih u izračunavanje FLI na aktivnost LCAT. Naredni deo poglavlja **Rezultati** je posvećen analizi ispitivanih parametara kod ispitanika sa različitim fenotipovima metaboličkog zdravlja. Upoređeni su demografski, osnovni klinički i laboratorijski podaci, koncentracije adipocitokina, markera inflamacije i oksidativnog stresa, zastupljenost pojedinačnih LDL i HDL subfrakcija, kao i markeri kvalitativnih karakteristika i remodelovanja HDL čestica. Zatim su prikazani rezultati ispitivanja moguće primene HDL-holesterola, OxHDL i odnosa OxHDL/HDL-holesterol kao markera za predviđanje pojave metabolički nezdravog fenotipa. Dodatno su prikazani rezultati ROC analize kliničke tačnosti primene OxHDL, HDL-holesterola i odnosa OxHDL/HDL-holesterol za klasifikaciju metabolički nezdravog i metabolički zdravog fenotipa gojaznosti. ROC analizom je takođe procenjena klinička tačnost obima struka i VAI u detekciji metaboličkih fenotipova gojaznosti. Kao deo poglavlja **Rezultati** su prikazane promene odnosa OxHDL/HDL-holesterol u odnosu na stepen disfunkcije masnog tkiva. U preostalom delu poglavlja su prikazani rezultati korelacione analize ispitivanih markera kvalitativnih karakteristika HDL čestica sa antropometrijskim parametrima, biohemijskim profilom, LDL i HDL subfrakcijama i koncentracijama adiponektina, leptina i SAA.

Na kraju disertacije, dati su poglavlja **Diskusija** i **Zaključci** koji proizilaze iz rezultata istraživanja i njihove analize.

B. Opis dobijenih rezultata

U grupi ispitanika sa MS su utvrđene više koncentracije triglicerida, ukupnog i LDL-holesterola i niža koncentracija HDL-holesterola u odnosu na grupu bez MS. Kod ispitanika sa MS su takođe uočene promene u distribuciji LDL i HDL subfrakcija u smislu dominacije manjih subfrakcija, više aktivnosti LCAT i koncentracije CETP, te koncentracije OxHDL i odnosa OxHDL/HDL-holesterol. Podela ispitanika u specifične potkategorije na osnovu prisustva pojedinačnih komponenti MS ukazala je na konzistentne promene kvalitativnih i kvantitativnih odlika HDL čestica, i to pre svega na izmene distribucije HDL subfrakcija. Naime, u grupi ispitanika sa sniženom koncentracijom HDL-holesterola je utvrđena povećana relativna zastupljenost malih HDL čestica i povišena aktivnost LCAT. U kategoriji ispitanika sa povišenom koncentracijom triglicerida su utvrđeni snižena koncentracija HDL-holesterola, povećan relativni udeo malih HDL čestica i povišene aktivnosti LCAT i CETP. U grupi ispitanika sa povišenom glukozom našte je uočena veća relativna zastupljenost HDL 2a subfrakcije u odnosu na grupu sa normalnom koncentracijom glukoze. Kod ispitanika sa povećanim obimom struka je uočena veća zastupljenost manjih HDL subfrakcija i povišena aktivnost LCAT. Analizom markera

antioksidativne funkcije HDL čestica u odnosu na prisustvo pojedinačnih komponenti MS je utvrđena snižena koncentracija PON3 u grupama ispitanika sa sniženom koncentracijom HDL-holesterola i povećanim obimom struka. Povišen odnos OxHDL/HDL-holesterol je uočen kod ispitanika sa sniženom koncentracijom HDL-holesterola, povišenom koncentracijom triglicerida i glukoze našte u odnosu na grupe bez navedenog faktora rizika. Povišena koncentracija OxHDL je utvrđena kod ispitanika sa povišenom koncentracijom glukoze našte.

U sledećem delu poglavlja Rezultati su prikazane razlike u ispitivanim parametrima između ispitanika razvrstanih u kategorije prema FLI. Kod ispitanika sa $FLI \geq 60$ su utvrđene više koncentracije ukupnog i LDL-holesterola u odnosu na ispitanike sa $FLI < 30$. Grupa sa $FLI \geq 60$ se odlikovala nižom koncentracijom HDL-holesterola i višom koncentracijom triglicerida u poređenju sa druge dve grupe sa nižim FLI. Takođe, u grupi ispitanika sa $FLI \geq 60$ je utvrđena veća relativna zastupljenost malih, gustih LDL u poređenju sa osobama sa $FLI < 30$ i veći relativni udeo malih HDL u odnosu na druge dve grupe. Paralelno sa porastom FLI je uočeno povišenje aktivnosti LCAT. U poređenju sa $FLI < 30$ grupom, kod ispitanika sa $FLI \geq 60$ su uočeni niža koncentracija PON3 i više vrednosti odnosa OxHDL/HDL-holesterol. Imajući u vidu ove rezultate, studija je nastavljena ispitivanjem prediktivnog potencijala selektovanih markera kvalitativnih karakteristika HDL čestica za prisustvo NAFLD. Aktivnost LCAT se izdvojila kao značajan nezavisni prediktor povišenih vrednosti FLI. Budući da je vrednost FLI izvedena primenom matematičkih modela koji uključuju više parametara značajnih za etiopatogenezu NAFLD, ispitivan je nezavisan uticaj ovih parametara na aktivnost LCAT. U modelu 1, koji je uključio parametre koji se koriste za izračunavanje FLI, samo je koncentracija triglicerida ostala značajno povezana sa povišenom aktivnošću LCAT. U modelu 2, koji je pored parametara sadržanih u modelu 1 dodatno obuhvatio serumske lipidne parametre i starost, utvrđeno je da su koncentracije triglicerida i slobodnog holesterola parametri koji nezavisno moduliraju aktivnost LCAT. Analiza je proširena ispitivanjem nezavisnog doprinosa parametara uključenih u izračunavanje FLI na promene aktivnosti LCAT kod ispitanika različitog pola. U modelu 1 je koncentracija triglicerida izdvojena kao jedini nezavisan prediktor aktivnosti LCAT kod oba pola. U modelu 2 je koncentracija triglicerida bila jedini značajan prediktor aktivnosti LCAT kod muškaraca, dok je kod žena koncentracija slobodnog holesterola ostala nezavisno povezana sa aktivnošću LCAT.

Potom je prikazana uporedna analiza karakteristika HDL čestica i ostalih ispitivanih parametara kod ispitanika sa različitim fenotipovima metaboličkog zdravlja. U grupi ispitanika sa prekomernom telesnom masom su uočene više koncentracije triglicerida kod metabolički nezdravog fenotipa. U grupi gojaznih ispitanika je pored više koncentracije triglicerida, utvrđena i niža koncentracija HDL-holesterola kod metabolički nezdravog fenotipa. Analizom razlika u raspodeli LDL i HDL subfrakcija je uočena dominacija manjih LDL i HDL čestica kod metabolički nezdravog fenotipa. Povišena koncentracija OxHDL je uočena kod metabolički nezdravog fenotipa kod ispitanika sa prekomernom telesnom masom. Odnos OxHDL/HDL-holesterol je bio viši kod ispitanika sa metabolički nezdravim fenotipom u obe podgrupe. Zatim je procenjen kapacitet OxHDL, HDL-holesterola i odnosa OxHDL/HDL-holesterol za predviđanje prisustva metabolički nezdravog fenotipa. Modeli su uključili starost, pol, status pušenja, te markere insulinske rezistencije, inflamacije, funkcije jetre i disfunkcije masnog tkiva. Odnos OxHDL/HDL-holesterol je ostao pozitivan prediktor metabolički nezdravog fenotipa u svim modelima. Dodatnom analizom između kategorija ispitanika formiranih na osnovu stepena disfunkcije masnog tkiva (koja je procenjena izračunavanjem VAI), je uočeno da su ispitanici sa teškom disfunkcijom masnog tkiva imali više vrednosti odnosa OxHDL/HDL-holesterol u poređenju sa ispitanicima kod kojih nije bila prisutna disfunkcija masnog tkiva. Ispitivanje kliničke tačnosti selektovanih parametara za razlikovanje metabolički nezdravog od metabolički zdravog fenotipa je izvedeno ROC analizom. Najveća površina ispod krive je utvrđena za odnos OxHDL/HDL-holesterol u grupi ispitanika sa prekomernom telesnom masom, a kod gojaznih ispitanika za HDL-holesterol. Takođe je utvrđeno da odnos OxHDL/HDL-holesterol u grupi gojaznih ispitanika ima prihvatljivu dijagnostičku tačnost, prema kriterijumima definisanim u odnosu na AUC.

U preostalom delu poglavlja Rezultati su prikazani ishodi analize korelacija između markera kvalitativnih karakteristika HDL čestica i ostalih ispitivanih parametara. Povezanost koncentracije OxHDL i odnosa OxHDL/HDL-holesterol sa antropometrijskim parametrima, biohemijskim profilom i karakteristikama lipoproteinskih čestica je ispitana u objedinjenoj grupi ispitanika sa indeksom telesne mase $\geq 25,0$. Odnos OxHDL/HDL-holesterol je pozitivno korelirao sa obimom struka, vrednostima HOMA IR, koncentracijama triglicerida i LOOH, dok je utvrđena negativna korelacija sa relativnom zastupljenošću najvećih HDL 2b subfrakcija. U celoj grupi ispitanika, aktivnost LCAT je pozitivno korelirala sa obimom struka, indeksom telesne mase, odnosom leptin/adiponektin, vrednostima HOMA IR, koncentracijom triglicerida, ukupnog i LDL-holesterola. Takođe, aktivnost LCAT je negativno korelirala sa relativnim udelom LDL II, dok je utvrđena pozitivna korelacija sa relativnom zastupljenošću malih HDL. Dalje je uočena negativna korelacija koncentracije PON3 sa indeksom telesne mase i obimom struka, koncentracijom triglicerida, odnosom leptin/adiponektin i relativnim udelom malih HDL. Poglavlje Rezultati je zaključeno prikazom korelacija koncentracija leptina, adiponektina i SAA sa koncentracijom HDL-holesterola i relativnom zastupljenošću pojedinačnih HDL subfrakcija. Odnos leptin/adiponektin je negativno korelirao sa koncentracijom HDL-holesterola i pozitivno sa zastupljenošću malih HDL.

C. Uporedna analiza rezultata iz doktorske disertacije sa podacima iz literature

Promene metabolizma lipida i ugljenih hidrata formiraju vaskularno okruženje koje predstavlja osnovu za razvoj i progresiju KVB. Jedna od metaboličkih promena koja doprinosi povećanju rizika za razvoj KVB je aterogena dislipidemija, čiji je sastavni element snižena koncentracija HDL-holesterola [3]. Budući da se proteom, lipidom, metabolizam, funkcionalnost i distribucija subfrakcija HDL menjaju u različitim patofiziološkim stanjima, ispitivanje kvalitativnih svojstava ovih lipoproteinskih čestica je važno sa stanovišta procene ateroprotektivnog potencijala pacijenata [4]. Osnovni cilj ove studije je bio procena karakteristika HDL čestica kod MS, stanja blisko povezanog sa razvojem KVB, ali i tip 2 dijabetes melitusom [2]. MS karakteriše prisustvo višestrukih metaboličkih poremećaja, kao što su dislipidemija, insulinska rezistencija, inflamacija i disfunkcija masnog tkiva [2], koji interaktivnim delovanjem formiraju nepovoljno metaboličko okruženje, što je osnov za razvoj klinički manifestnih komplikacija. U ovoj studiji su takođe procenjene karakteristike HDL čestica kod NAFLD, kao stanja blisko povezanog sa MS [5]. Novije smernice u oblasti ispitivanja metaboličkog profila kod MS i pridruženih stanja uključuju i analizu metaboličkog profila kod različitih metaboličkih fenotipova gojaznosti, pa je takvom analizom dopunjena ova doktorska disertacija.

Jedna od karakterističnih metaboličkih promena kod MS je izmenjen metabolizam lipoproteina u pravcu razvoja aterogene dislipidemije čiji su elementi hipertrigliceridemija, snižena koncentracija HDL-holesterola i dominacija manjih LDL čestica [2]. Dodatno, u studiji koju su sprovedi Lagos i saradnici utvrđena je izmenjena distribucija HDL subfrakcija kod MS, u smeru dominacije manjih čestica [6]. Sve prethodno navedene komponente dislipidemije, kao i povišena koncentracija CETP kod MS su uočene i u ovoj studiji. Budući da je CETP jedan od značajnih modulatora strukture lipoproteinskih čestica čija povišena aktivnost rezultuje formiranjem malih HDL i LDL čestica [7], rezultati ove doktorske disertacije potvrđuju postojanje višestrukih mehanizama koji doprinose promeni balansa lipoproteina u MS. Na nove komponente dislipidemije kod MS ukazuje studija koju su sprovedi Hurtado-Roca i saradnici [8], u kojoj je utvrđena povišena koncentracija oksidovanog LDL kod ovog stanja. Oksidovani LDL je dobro poznat učesnik u razvoju ateroskleroze i kardiovaskularnih komplikacija, a u ovoj doktorskoj disertaciji je utvrđen i povišen stepen oksidativne modifikacije HDL kod MS. Oksidativna modifikacija HDL je u manjoj meri ispitivana u odnosu na LDL, a naročito su retke studije koje su se bavile sveobuhvatnim izmenama kvaliteta ovih čestica, što uključuje ne samo stepen oksidacije, nego i izmene raspodele subfrakcija, remodelovanje i promene aktivnosti značajnih konstituenata HDL čestica. Rezultati ove studije su značajni s obzirom da ukazuju na složene izmenama svojstava HDL kod MS, što nesumnjivo doprinosi povišenom riziku od KVB kod ovog stanja.

Do sada dostupni podaci ukazuju na promene remodelovanja HDL čestica u prisustvu metaboličkih poremećaja povezanih sa MS. Naime, u uslovima hipertrigliceridemije dolazi do akumulacije manjih HDL čestica [6, 7], što je uočeno i u ovoj studiji. U kategoriji ispitanika sa hipertrigliceridemijom je takođe potvrđen obrazac po kome se, zbog smanjenog sadržaja holesterola u manjim HDL subfrakcijama [9], akumulacija manjih HDL čestica manifestuje sniženjem koncentracije HDL-holesterola. Rezultati drugih autora ukazuju na remodelovanje HDL čestica u korist dominacije manjih subfrakcija kod ispitanika sa povećanim obimom struka i sa poremećajima tolerancije glukoze [10, 11]. Rezultati ove doktorske disertacije potvrđuju obrazac remodelovanja HDL u skladu sa prethodno navedenim nalazima. Takođe, rezultati ove studije naglašavaju značaj naprednih tehnika procene kvalitativnih svojstava HDL radi uvida u metabolizam lipoproteinskih čestica. Naime, promene kvalitativnih svojstava HDL nisu nužno praćene smanjenjem koncentracije HDL-holesterola, tako da je kompletan uvid u status ovog ateroprotektivnog lipoproteina moguć samo uz pomoć dodatnih analitičkih postupaka, koji još uvek nisu deo rutinske laboratorijske prakse.

U ovoj studiji je procenjen i stepen oksidativne modifikacije HDL u zavisnosti od prisustva pojedinačnih komponenti MS. Prethodno su Kotani i saradnici su utvrdili povišen stepen oksidacije HDL čestica kod ispitanika sa povišenom glukozom našte [12]. Rezultati ove studije podržavaju te nalaze. Pored toga, u ovom istraživanju je utvrđen povišen stepen oksidativne modifikacije HDL čestica i u kategoriji ispitanika sa hipertrigliceridemijom. Ceriello i saradnici su ustanovili povezanost postprandijalne hipertrigliceridemije i hiperglikemije sa razvojem oksidativnog stresa [13]. U skladu sa tim, uočeni povišen stepen oksidativne modifikacije HDL čestica kod ispitanika sa hipertrigliceridemijom bi mogao barem delom da se pripíše metaboličkim promenama nastalim usled povišene koncentracije triglicerida.

LCAT je jedan od ključnih činilaca za sazrevanje HDL čestica u smislu obogaćivanja jezgra ovih lipoproteina estrima holesterola [9]. Na osnovu analize rezultata većeg broja studija, Rousset i saradnici su sugerisali da uloga LCAT u pro- ili antiaterogenim procesima zavisi od metaboličkog profila ispitanika [14]. U ovoj studiji je uočena povišena aktivnost LCAT kod ispitanika sa MS, što je u skladu sa rezultatima studije koju su sprovedi Dullaart i saradnici [15]. U navedenom istraživanju je takođe utvrđena i pozitivna veza između aktivnosti ovog enzima i debljine intime-medije karotidne arterije [15], što govori o povišenoj aktivnosti LCAT kod proaterogenih procesa. Povišena aktivnost LCAT je u ovoj studiji utvrđena i u kategorijama ispitanika sa sniženom koncentracijom HDL-holesterola, hipertrigliceridemijom i povećanim obimom struka. Navedeni rezultati govore u prilog povezanosti povišene aktivnosti LCAT sa faktorima rizika za KVB.

U oblasti izučavanja metaboličkih promena kod MS i srodnih stanja, brojne studije su bavile ispitivanjem proaterogenih procesa kod pacijenata sa NAFLD. Budući da je jetra centralni regulatorni organ u metabolizmu ugljenih hidrata i lipida, patološki procesi koji se javljaju u sklopu NAFLD se ispoljavaju, između ostalog, i preko izmenjenog metabolizma ovih biomolekula. Noviji podaci iz oblasti izučavanja karakteristika HDL govore o povezanosti modulatora strukture HDL sa NAFLD [16]. Nass i saradnici su utvrdili pozitivnu povezanost između aktivnosti LCAT i povišenih vrednosti FLI [16]. U ovoj doktorskoj disertaciji je aktivnost LCAT prepoznata kao značajan prediktor povišenih vrednosti FLI. Stoga, rezultati ove studije podržavaju i proširuju prethodne nalaze pružajući nove podatke o nezavisnoj povezanosti LCAT i NAFLD. Pored toga, kod NAFLD su utvrđene i promene u remodelovanju lipoproteina u smeru dominacije manjih LDL i HDL subfrakcija [17-19], što je potvrđeno i u ovoj studiji.

Istraživanja antioksidativne funkcije HDL do sada nisu pružila definitivni odgovor na pitanje da li se i u kom smeru menja paraoksonazna aktivnosti PON1 kod ispitanika sa NAFLD [6, 20-22]. Van den Berg i saradnici nisu utvrdili razliku u arilesteraznoj aktivnosti PON1 između ispitanika kategorizovanih na osnovu rastućih vrednosti FLI [23]. Rezultati ove doktorske disertacije podržavaju te nalaze ukazujući na to da nepovoljni metabolički uslovi kod pacijenata sa

povišenim vrednostima FLI nisu ostvarili negativan uticaj na aktivnost PON1. Na značaj paralelne procene PON1 i PON3 upućuje studija koju su sproveli Marsillach i saradnici među ispitanicima sa autoimunim bolestima [24]. U navedenoj studiji [24] je utvrđeno sniženje koncentracije PON3 u HDL česticama u podgrupi ispitanika sa subkliničkom aterosklerozom, bez razlika u koncentraciji PON1 između kategorija sa i bez subkliničke ateroskleroze. Obrazac prema kome snižena koncentracija PON3 nije praćena promenom koncentracije PON1 je uočen i u ovoj studiji. PON3 je najmanje izučavan član porodice paraoksonaza i do sada nema podataka o promeni koncentracije i aktivnosti PON3 kod NAFLD. Stoga, snižena koncentracija PON3 kod NAFLD utvrđena u ovoj doktorskoj disertaciji, pruža podatke za ovu nedovoljnu istraženu oblast. Razvoj oksidativnog stresa je jedna od metaboličkih promena karakteristična za NAFLD [25]. U skladu sa tim, u našoj studiji je utvrđen povišen stepen oksidativne modifikacije HDL čestica kod ispitanika sa povišenim vrednostima FLI. Ukupno, ukazujući na izmenjene kvalitativne karakteristike HDL kod povišenih vrednosti FLI, rezultati naše studije pružaju podatke o dodatnim komponentama dislipidemije u NAFLD koji mogu doprineti proaterogenom okruženju kod ovog stanja.

Karakteristike HDL čestica su dodatno analizirane u različitim metaboličkim fenotipovima gojaznosti kod gojaznih i ispitanika sa prekomernom telesnom masom. Analizom lipidnog profila nisu utvrđene razlike u koncentraciji HDL-holesterola između metaboličkih fenotipova u grupi ispitanika sa prekomernom telesnom masom, iako je navedeni parametar bio jedan od kriterijuma za definiciju fenotipa. Nedostatak razlike u koncentraciji HDL-holesterola između metaboličkih fenotipova gojaznosti je uočen i u studiji koju su sproveli Lynch i saradnici [26]. Međutim, analizom lipoproteinskih subfrakcija je utvrđena redistribucija ka manjim LDL i HDL česticama kod metabolički nezdravog fenotipa, što je u skladu sa podacima studije koju su sproveli Phillips i saradnici [27]. Ovakvi rezultati još jednom ukazuju na značaj dodatnih analiza profila lipoproteinskih čestica u sveobuhvatnoj individualnoj proceni rizika za nastanak ateroskleroze. Aktuelne preporuke se uglavnom oslanjaju na rutinsko merenje koncentracije holesterola u LDL i HDL frakciji plazme u cilju procene dislipidemije, iako brojni naučni rezultati, pa i ova doktorska disertacija ističu potencijalnu korist koju bi uključivanje proširene analize lipidnog profila donelo primarnoj prevenciji KVB.

U našoj studiji su kod ispitanika sa metabolički nezdravim fenotipom utvrđene više vrednosti odnosa OxHDL/HDL-holesterol, zajedno sa trendom paralelne promene koncentracije LOOH. Kim i saradnici su prethodno ustanovili povišen stepen oksidativnog stresa praćen povišenjem koncentracije oksidativno modifikovanih LDL čestica kod metabolički nezdravog fenotipa [28]. Rezultati ove studije potvrđuju i proširuju prethodne izveštaje pružajući podatke o strukturnim promenama HDL čestica kod metabolički nezdravog fenotipa gojaznih i ispitanika sa prekomernom telesnom masom. Iz navedenih podataka proističe da povišen odnos OxHDL/HDL-holesterol može biti dodatni pokazatelj narušenog metaboličkog zdravlja gojaznih i ispitanika sa prekomernom telesnom masom.

Pozitivna korelacija između odnosa leptin/adiponektin i relativnog udela malih HDL čestica je u skladu sa podacima o povezanosti disfunkcije masnog tkiva sa remodelovanjem lipoproteina u korist dominacije manjih čestica [29]. U ovoj studiji je utvrđena je negativna korelacija PON3 sa odnosom leptin/adiponektin, indeksom telesne mase i obimom struka, kao i sa relativnim udelom malih HDL čestica. Sa druge strane, postoje i podaci koji ukazuju na to da indeks telesne mase i koncentracija PON3 nisu u korelaciji [30]. Davidson i saradnici su prethodno ustanovili da kod normolipemičnih ispitanika PON3 prevashodno ulazi u sastav malih HDL čestica [31], dok nema podataka o sadržaju PON3 u HDL subfrakcijama pod metaboličkim uslovima koji menjaju metabolizam HDL čestica i distribuciju HDL subfrakcija. S obzirom da je PON3 najmanje izučavan član iz porodice paraoksonaza, buduća istraživanja bi trebalo da rasvetle uticaj metaboličkih promena koje uslovljavaju redistribuciju HDL čestica na sadržaj PON3 u pojedinačnim HDL subfrakcijama. Ukupno uzevši, rezultati ove doktorske disertacije podržavaju pristup po kome je za potpuni uvid u svojstva HDL čestica, pored određivanja koncentracije HDL-holesterola, potrebno

proceniti markere kvalitativnih karakteristika HDL. Pokazano je da su izmenjene kvalitativne osobine HDL čestica dodatni element dislipidemije kod MS i srodnih stanja. S obzirom na to da je HDL jedina klasa lipoproteinskih čestica koja ostvaruje antiaterogeno delovanje, promena kvalitativnih svojstava ovih lipoproteina može biti činilac koji doprinosi proaterogenom okruženju kod MS i pridruženih poremećaja.

D. Provera originalnosti doktorske disertacije

Provera originalnosti ove disertacije izvršena je na način koji je propisan Pravilnikom o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu.

Program *iThenticate* je registrovao ukupno 12% poklapanja sa 136 izvora. Preklapanje teksta sa jednim izvorom iznosi 2%, sa tri izvora 1%, a u svim ostalim slučajevima je sličnost teksta iznosila manje od 1%. Detaljnim uvidom u materijal utvrđeno je da je podudarnost teksta posledica korišćenja naziva određivanih analita, reagenasa i primenjenih instrumentalnih i statističkih metoda, te navođenja opštih mesta u vezi sa temom disertacije.

Na osnovu rezultata provere smatramo da je doktorska disertacija Jelene Janać u potpunosti originalna, kao i da su poštovana akademska pravila citiranja.

E. Zaključak - obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije

KVB predstavljaju vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta širom sveta [32], te se ulažu značajni naponi u cilju prevencije ovih bolesti. Iako su do sada sprovedene brojne studije u oblasti istraživanja metaboličkog profila koje pogoduje proaterogenim procesima, potraga za novim markerima povišenog kardiometaboličkog rizika je predmet savremenih istraživanja. Noviji stavovi sugerišu da je procena kvalitativnih i funkcionalnih svojstava HDL čestica pravac u kome treba proširiti istraživanja lipidnog profila kod aterosklerotskih bolesti [33]. U ovoj doktorskoj disertaciji su procenjene karakteristike HDL čestica kod MS i pridruženih stanja koja su povezana sa povišenim rizikom od KVB. Iako je njihova uloga u procesu aterogeneze dugo bila stavljana u drugi plan, savremena nauka se u velikoj meri okreće istraživanju sastava i funkcionalnih svojstava HDL. Ovaj lipoprotein ima najkompleksniju građu u odnosu na sve ostale klase lipoproteina, a uloga svih pojedinačnih komponenti koji ulaze u sastav HDL nije još uvek razjašnjena. U tom smislu, studije koje pružaju sveobuhvatni uvid u strukturu, ali i funkcionalna svojstva HDL u različitim patofiziološkim stanjima su od nesumnjivog značaja, pre svega za primarnu prevenciju KVB. Imajući u vidu prevalencu gojaznosti, MS i NAFLD u savremenom svetu, razvoj pouzdanih i dostupnih biomarkera povišenog kardiometaboličkog rizika u ovim stanjima je jedan od primarnih ciljeva biomedicinskih istraživanja. U skladu s tim, sveobuhvatna analiza kvalitativnih i kvantitativnih svojstava lako dostupnog serumskog biomarkera sa mnogostrukim funkcijama, kao što je HDL, je od izuzetne važnosti. Ova doktorska disertacija fokusirana je na analizu nekoliko ključnih kvalitativnih i kvantitativnih svojstava HDL, te modulatora funkcije ovog lipoproteina upravo kod pacijenata sa povišenim kardiometaboličkim rizikom, pa stoga može pružiti značajan doprinos veoma aktuelnim istraživanjima u ovoj oblasti.

Rezultati ove studije ukazuju na izmenjene karakteristike HDL čestica kod MS i pridruženih stanja. Utvrđeno je da se izmenjene osobine HDL čestica kod pacijenata sa MS ne manifestuju samo kao sniženje koncentracije HDL-holesterola, već i da obuhvataju remodelovanje u korist dominacije manjih HDL subfrakcija i povišen stepen oksidativne modifikacije HDL čestica. Kod ispitanika sa povišenim vrednostima FLI, kao surogat markera za prisustvo NAFLD, su takođe uočene izmenjene osobine HDL čestica: dominacija manjih subfrakcija, narušena antioksidativna aktivnost i povišen stepen oksidativne modifikacije. Navedeni nalazi ukazuju na složene izmene svojstava HDL u nepovoljnim metaboličkim uslovima, što predstavlja dodatni element dislipidemije kod MS i NAFLD. Analizom svojstva HDL čestica kod metaboličkih fenotipova

gojaznosti je utvrđeno da strukturne izmene HDL čestica, odnosno povišen stepen oksidativne modifikacije, mogu biti dodatni pokazatelj narušenog metaboličkog zdravlja. Rezultati ove doktorske disertacije naglašavaju značaj proširenja standardne procene lipidnog profila, barem u rizičnim kategorijama sa povišenim rizikom za KVB, u smislu uključivanja analize kvalitativnih svojstava HDL čestica radi procene svih komponenata dislipidemije i proaterogenog metaboličkog okruženja.

Literatura

1. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735-2752.
3. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse Lipidski poremećaji Klinički vodič 5/11 Beograd 2012.
4. Savolainen MJ. Epidemiology: disease associations and modulators of HDL-related biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;224:259-283.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-1402.
6. Lagos KG, Filippatos TD, Tsimihodimos V, Gazi IF, Rizos C, Tselepis AD, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Alterations in the high density lipoprotein phenotype and HDL-associated enzymes in subjects with metabolic syndrome. *Lipids.* 2009;44:9-16.
7. Charles MA, Kane JP. New molecular insights into CETP structure and function: a review. *J Lipid Res.* 2012;53:1451-1458.
8. Hurtado-Roca Y, Bueno H, Fernandez-Ortiz A, Ordovas JM, Ibañez B, Fuster V, Rodriguez-Artalejo F, Laclaustra M. Oxidized LDL Is Associated With Metabolic Syndrome Traits Independently of Central Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes.* 2017;66:474-482.
9. Rached FH, Chapman MJ, Kontush A. HDL particle subpopulations: Focus on biological function. *Biofactors.* 2015;41:67-77.
10. Rosenbaum D, Hansel B, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R, Girerd X, Giral P, Bruckert E. Waist circumference is a strong and independent determinant of the distribution of HDL subfractions in overweight patients with cardiovascular risk factors. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9:153-159.
11. Wang J, Stančáková A, Soininen P, Kangas AJ, Paananen J, Kuusisto J, Ala-Korpela M, Laakso M. Lipoprotein subclass profiles in individuals with varying degrees of glucose tolerance: a population-based study of 9399 Finnish men. *J Intern Med.* 2012;272:562-572.
12. Kotani K, Sakane N, Ueda M, Mashiba S, Hayase Y, Tsuzaki K, Yamada T, Remaley AT. Oxidized high-density lipoprotein is associated with increased plasma glucose in non-diabetic dyslipidemic subjects. *Clin Chim Acta.* 2012;414:125-129.
13. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliario L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation.* 2002;106:1211-1218.
14. Rousset X, Shamburek R, Vaisman B, Amar M, Remaley AT. Lecithin cholesterol acyltransferase: an anti- or pro-atherogenic factor? *Curr Atheroscler Rep.* 2011;13:249-256.

15. Dullaart RP, Perton F, Sluiter WJ, de Vries R, van Tol A. Plasma lecithin: cholesterol acyltransferase activity is elevated in metabolic syndrome and is an independent marker of increased carotid artery intima media thickness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4860-4866.
16. Nass KJ, van den Berg EH, Gruppen EG, Dullaart RPF. Plasma lecithin:cholesterol acyltransferase and phospholipid transfer protein activity independently associate with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Clin Invest.* 2018;48:e12988.
17. Kaikkonen JE, Würtz P, Suomela E, Lehtovirta M, Kangas AJ, Jula A, Mikkilä V, Viikari JS, Juonala M, Rönnemaa T, Hutri-Kähönen N, Kähönen M, Lehtimäki T, Soininen P, Ala-Korpela M, Raitakari OT. Metabolic profiling of fatty liver in young and middle-aged adults: Cross-sectional and prospective analyses of the Young Finns Study. *Hepatology.* 2017;65:491-500.
18. Siddiqui MS, Fuchs M, Idowu MO, Luketic VA, Boyett S, Sargeant C, Stravitz RT, Puri P, Matherly S, Sterling RK, Contos M, Sanyal AJ. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1000-8.e3.
19. Amor AJ, Pinyol M, Solà E, Catalan M, Cofán M, Herreras Z, Amigó N, Gilabert R, Sala-Vila A, Ros E, Ortega E. Relationship between noninvasive scores of nonalcoholic fatty liver disease and nuclear magnetic resonance lipoprotein abnormalities: A focus on atherogenic dyslipidemia. *J Clin Lipidol.* 2017;11:551-561.e7.
20. Torun E, Gökçe S, Ozgen İT, Aydın S, Cesur Y. Serum paraoxonase activity and oxidative stress and their relationship with obesity related metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:667–675.
21. Hashemi M, Bahari A, Hashemzahi N, Moazeni-Roodi A, Shafieipour S, Bakhshipour A, Ghavami S. Serum paraoxonase and arylesterase activities in Iranian patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Pathophysiology.* 2012;19:115-119.
22. Fadaei R, Meshkani R, Poustchi H, Fallah S, Moradi N, Panahi G, Merat S, Golmohammadi T. Association of carotid intima media thickness with atherogenic index of plasma, apo B/apo A-I ratio and paraoxonase activity in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Physiol Biochem.* 2019;125:19-24.
23. van den Berg EH, Gruppen EG, James RW, Bakker SJL, Dullaart RPF. Serum paraoxonase 1 activity is paradoxically maintained in nonalcoholic fatty liver disease despite low HDL cholesterol. *J Lipid Res.* 2019;60:168-175.
24. Marsillach J, Becker JO, Vaisar T, Hahn BH, Brunzell JD, Furlong CE, de Boer IH, McMahon MA, Hoofnagle AN; DCCT/EDIC Research Group. Paraoxonase-3 is depleted from the high-density lipoproteins of autoimmune disease patients with subclinical atherosclerosis. *J Proteome Res.* 2015;14:2046-2054.
25. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, Gitto E, Arrigo T. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2014;16:378-400.
26. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. Are Natural Killer Cells Protecting the Metabolically Healthy Obese Patient? *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:601-605.
27. Phillips CM, Perry IJ. Lipoprotein particle subclass profiles among metabolically healthy and unhealthy obese and non-obese adults: does size matter? *Atherosclerosis.* 2015;242:399–406.
28. Kim M, Yoo HJ, Ko J, Lee JH. Metabolically unhealthy overweight individuals have high lysophosphatide levels, phospholipase activity, and oxidative stress. *Clin Nutr.* 2020;39:1137-1145.
29. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93:359-404.
30. Aragonès G, Guardiola M, Barreda M, Marsillach J, Beltrán-Debón R, Rull A, Mackness B, Mackness M, Joven J, Simó JM, Camps J. Measurement of serum PON-3

concentration: method evaluation, reference values, and influence of genotypes in a population-based study. *J Lipid Res.* 2011;52:1055-1061.

31. Davidson WS, Silva RA, Chantepie S, Lagor WR, Chapman MJ, Kontush A. Proteomic analysis of defined HDL subpopulations reveals particle-specific protein clusters: relevance to antioxidative function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:870-876.

32. World Health Organization Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.

33. Barter P, Genest J. HDL cholesterol and ASCVD risk stratification: A debate. *Atherosclerosis.* 2019;283:7-12.

F. Objavljeni rezultati koji čine deo doktorske disertacije

1. Janac J, Zeljkovic A, Jelic-Ivanovic Z, Dimitrijevic-Sreckovic V, Miljkovic M, Stefanovic A, Munjas J, Vekic J, Kotur-Stevuljevic J, Spasojević-Kalimanovska V. The association between lecithin-cholesterol acyltransferase activity and fatty liver index. *Ann Clin Biochem.* 2019;56:583-592.

Naziv časopisa: *Annals of Clinical Biochemistry*

Impakt faktor=2,044

Kategorija M22

Rang časopisa u oblasti Medical Laboratory Technology: 17/29

2. Janac JM, Zeljkovic A, Jelic-Ivanovic ZD, Dimitrijevic-Sreckovic VS, Vekic J, Miljkovic MM, Stefanovic A, Kotur-Stevuljevic JM, Ivanisevic JM, Spasojevic-Kalimanovska VV. Increased Oxidized High-Density Lipoprotein/High-Density Lipoprotein-Cholesterol Ratio as a Potential Indicator of Disturbed Metabolic Health in Overweight and Obese Individuals. *Lab Med.* 2020;51:24-33.

Naziv časopisa: *Laboratory Medicine*

Impakt faktor=1,084

Kategorija M23

Rang časopisa u oblasti Medical Laboratory Technology: 23/29

G. Mišljenje i predlog

Na osnovu svega izloženog smatramo da ova doktorska disertacija predstavlja značajan naučni doprinos u oblasti medicinske biohemije. Novije tendencije u oblasti ispitivanja metabolizma lipoproteina uključuju procenu funkcionalnih i strukturnih svojstava HDL. Ova studija pruža podatke o izmenjenim kvalitativnim svojstima HDL čestica i modulatorima njihove strukture kod MS i srodnih stanja. Rezultati ove studije ukazuju na značaj procene kvalitativnih karakteristika HDL čestica, pored određivanja koncentracije HDL-holesterola, kod stanja sa povišenim rizikom od KVB. Rezultati ove doktorske disertacije su publikovani u dva rada u međunarodnim časopisima kategorije M22 i M23.

Stoga predlažemo Nastavno-naučnom Veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati ovaj izveštaj i uputi ga Veću naučnih oblasti medicinskih nauka radi dobijanja saglasnosti za javnu odbranu doktorske disertacije pod nazivom „Ispitivanje kvalitativnih i kvantitativnih karakteristika lipoproteina visoke gustine i njihove povezanosti sa markerima dislipidemije i metaboličkog sindroma“, kandidata diplomiranog farmaceuta-medicinskog biohemičara Jelene Janać.

Beograd, _____

dr Zorana Jelić-Ivanović
mentor, profesor emeritus
Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet

dr Vesna Dimitrijević-Srećković
mentor, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

dr Aleksandra Zeljković
vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet
