

## **NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU - DOKTORSKE STUDIJE**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu održanoj 9.06.2016. godine, imenovana je Komisiju za ocenu i odbranu završene magistarske teze koja je prijavljena pod naslovom “**Faktori rizika za nastanak ateroskleroze kod zdrave školske dece u Vojvodini**”, kandidata dipl. hemičara Darka Dželajlije. Za članove Komisije za ocenu i odbranu završene magistarske teze određeni su:

1. Dr Jelena Kotur-Stevuljević, vanredni profesor (mentor), Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

2. Dr Nataša Bogavac-Stanojević, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

3. Dr Slavica Spasić, profesor emeritus, Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

Članovi Komisije su detaljno analizirali priloženu magistarsku tezu i podnose Nastavno-naučnom Veću Farmaceutskog fakulteta sledeći

### **I Z V E Š T A J**

#### **A. SADRŽAJ MAGISTARSKE TEZE**

Sadržaj magistarske teze izložen je u sledećim poglavljima: Uvod, Ciljevi istraživanja, Materijali i metode, Rezultati istraživanja, Diskusija, Zaključci i Literatura.

**Ciljevi** ove magistarske teze bili su da se kod zdrave dece izmere i procene faktori rizika za nastanak ateroskleroze i da se nakon toga kvantifikuje rizik za razvoj ateroskleroze u kasnijem životu. Kako bi se ostvarili postavljeni ciljevi, bilo je neophodno: 1. Prikupiti antropometrijske podatke za decu koja su uključena u ovu studiju, kao i podatke o gojaznosti, hipertenziji, infarktu miokarda, diabetesu kod bliskih srodnika I i II reda. 2. Odrediti koncentracije glukoze, holesterola, triglicerida, HDL-holesterola, Apo AI, Apo B-100, Lp(a) i fibrinogena. 3. Izračunati vrednosti LDL- i non-HDL-holesterola. 3. Izračunati aterogene indekse, lipidni tetradni (LTI) i lipidni pentadni indeks (LPI) i vrednosti skora rizika. 4. Statistički obraditi prikupljene podatke.

U poglavlju **Materijali i metode** su dati podaci o ispitanicima i primenjenim metodama. Istraživanjem je obuhvaćeno 624 učenika osnovne škole sa teritorije Južnog Banata, Vojvodina,

Republika Srbija. U ispitivanoj grupi bilo je 316 dečaka i 308 devojčica, uzrasta 7-13 godina, koji su podeljeni prema uzrastu u tri grupe. U prvoj grupi je bilo ukupno 190 dece uzrasta 7 godina, drugoj grupi je bilo ukupno 212 dece uzrasta 10 godina i u trećoj grupi je bilo ukupno 222 dece uzrasta 13 godina. Sva deca kao i njihovi roditelji su pročitali i razumeli, a roditelji potpisali pristanak na sve procedure koje su planirane u skladu sa principima Helsinške deklaracije. Institucionalni etički odbor Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu odobrio je ovo istraživanje. Podaci o porodičnoj istoriji u vezi sa akutnim infarktom miokarda i/ili moždanod udara prikupljeni su od roditelja koji su anketirani u toku prikupljanja uzoraka.

Od svih ispitanika uzimana je krv venepunkcijom antekubitalne vene, natašte nakon 12-to časovnog posta preko noći. Plazma je dobijena sa antikoagulansom Na<sub>2</sub>EDTA i u njoj je odmah određen fibrinogen, a u serumu su po odvajanju određeni glukoza, ukupni holesterol, trigliceridi i HDL-holesterola. Ostatak seruma je zamrznut na -80° C i nakon odmrzavanja korišćen je za određivanje Apo AI, Apo B-100 i Lp (a).

Fibrinogen je određen frakcionim izoliranjem sa amonijum-sulfatom u prisustvu natrijum-hlorida, pri čemu se nastali turbiditet meri na 560 nm. Koncentracije glukoze, triglicerida, holesterola i HDL-holesterola u serumu određene su enzimskim testovima Menarini (Firenca, Italija), u kojima je indikatorska reakcija zasnovana na Trinder-ovoj reakciji i meri se nastali obojeni hinonimin na 500 nm. Apo AI i Apo B-100 su određeni imunoturbidimetrijskim testom Menarini (Firenca Italija), a Lp(a) imunoturbidimetrijskim testom DADE Behring (Marburg Nemačka), uz merenje turbiditeta nastalog lateks kompleksa protein-antitelo na 340 nm.

Iz prikupljenih podataka analizirani su indeks telesne mase-ITM, sistolni i dijastolni krvni pritisak, koncentracija ukupnog holesterola, HDL-, LDL- i non-HDL-holesterola, triglicerida, lipoproteina Lp(a) i apolipoproteina Apo AI i Apo B-100, kao i porodična anamneza. Iz vrednosti lipida izračunati su aterogeni indeksi: odnos koncentracija triglicerida i HDL-holesterola, lipidni tetradni (LTI) i lipidni pentadni indeksi (LPI). Rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti u kasnijem životu je procenjivan upotrebom Skora rizika za mlade osobe (SR) koji se izračunava kao zbir pojedinačnih skor vrednosti koje se dodeljuju za starost, pol, vrednost non-HDL- i HDL-holesterola, pušenje, hipertenziju i status glikemije (1).

Poređenje normalno distribuiranih kontinuiranih varijabli izvođeno je upotrebom Studentovog t-testa ili testa analize varijanse (ANOVA) sa Tukey's post hoc testom, u zavisnosti od toga koliko grupa podataka se poredi. Varijable koje ne prate normalnu raspodelu poredene su Mann-Whitney i Kruskal-Wallis testovima. Razlike između kategoričkih varijabli proveravane su upotrebom  $\chi^2$  testa (tablice kontigencije). Provera postojanja značajnih korelacionih odnosa između ispitivanih varijabli rađena je Spearmanovom neparametarskom korelacionom analizom.

## B. OPIS DOBIJENIH REZULTATA

U poglavlju **Rezultati** analizirani su dobijeni podaci u odnosu na različite faktore rizika i postavljene kriterijume. Prvi postavljeni kriterijum je uzrast dece. Deca uzrasta 13 g. imala su bolji lipidni status od mlađe dece koja su obuhvaćena ovim istraživanjem. Kod ove dece bile su niže koncentracije LDL-holesterola, triglicerida i non-HDL-holesterola i više koncentracije HDL-holesterola, što je u skladu sa vrednostima skora rizika (SR). Deca uzrasta 13 g. imala su i niže koncentracije Lp(a), kao i više koncentracije Apo AI ( $p < 0.003$ ) u odnosu na decu mlađeg uzrasta. U cilju poređenja antropometrijskih i parametara lipidnog statusa ispitivana deca su, u zavisnosti od uzrasta, podeljena u grupe prema vrednostima indeksa telesne mase ITM na negojaznu i gojaznu decu. Prema preporuci Svetske zdravstvene organizacije kod dece uzrasta 6-18 godina deca sa ITM vrednostima većim od 85-tog percentila svrstavaju se u umereno gojaznu decu. Za decu uzrasta 7 godina 85-ta percentilna vrednost ITM je  $23 \text{ kg/m}^2$ , za decu uzrasta 10 godina je  $26 \text{ kg/m}^2$  i za decu uzrasta 13 godina je  $23 \text{ kg/m}^2$ . Poređenje po kriterijumu gojaznosti u grupi dece od 7 godina nije pokazalo statistički značajnu razliku ni za jedan ispitivani parametar. Kod 44,3 % ispitivane dece uzrasta 10 godina, koja su svrstana u gojaznu decu nađene su povišene vrednosti holesterola. Kod dece starosti 13 godina je mnogo manji procenat gojazne dece, svega 6,7% i kod njih nisu nađene rizične vrednosti parametara lipidnog statusa. Gojazna deca starosti i 10 i 13 godina imaju povišene vrednosti LTI i LPI indeksa, vrednosti HDL-holesterola u oblasti preporučenih vrednosti, a vrednosti skora rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu u oblasti niskih vrednosti.

Sledeća analiza podataka urađena je u odnosu na vrednosti ukupnog holesterola i deca su u zavisnosti od uzrasta podeljena u grupe prema rizičnim vrednostima holesterola, na decu bez i decu sa rizičnim vrednostima holesterola. Prema preporuci Vodiča za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja (2) preporučene vrednosti za holesterol kod dece su  $\leq 4,4 \text{ mmol/L}$ , dok se vrednosti  $> 5,2 \text{ mmol/L}$  smatraju visokorizičnim. Kod 21,6 % dece uzrasta 7 godina i 19,3% dece uzrasta 10 godina dobijene su vrednosti holesterola koje se nalaze u oblasti rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti. Kod dece sa povišenim vrednostima holesterola nađene su i povišene vrednosti za LDL-holesterol, non-HDL-holesterol, kao i za odnos Apo B-100/Apo AI, a vrednosti skora rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu, nalaze se na granici između niskih i srednje visokih vrednosti. Kod dece uzrasta 13 godina samo 5,8% je imalo rizične vrednosti holesterola, što govori u prilog tome da starija deca imaju bolji lipidni status, a kod njih su takođe bile povišene vrednosti non-HDL-holesterol, Lp (a) i Apo B-100, ali su vrednosti skora rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu u oblasti niskih vrednosti.

Dalja analiza je izvedena u odnosu na vrednosti triglicerida i deca su u zavisnosti od uzrasta podeljena na decu bez i decu sa rizičnim vrednostima triglicerida. Prema preporuci Vodiča za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja, preporučena vrednost za trigliceride je  $\leq 1,7 \text{ mmol/L}$ , dok se vrednosti  $> 1,7 \text{ mmol/L}$  smatraju visokorizičnim. Kod više od polovine,

53,6%, najmlađe dece su trigliceridi u oblasti rizičnih vrednosti, kod dece uzrasta 10 godina taj procenat je mnogo manji, 11,8%, kao i kod dece uzrasta 13 godina, 9,9%. Kod dece sa povišenim vrednostima triglicerida vrednosti HDL-holesterola su oblasti preporučenih vrednosti, a vrednosti skora rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu su u oblasti niskih vrednosti ili na granici između niskih i srednje visokih vrednosti.

Prema preporuci u Nacionalnom vodiču preporučene vrednosti za HDL-holesterol su  $>1,4\text{mmol/L}$ , dok se vrednosti  $< 0,9\text{ mmol/L}$  smatraju rizičnim, i sledeća analiza dobijenih podataka urađena je u odnosu na ovaj kriterijum. Nasuprot zastupljenosti rizičnih vrednosti drugih lipidnih faktora, procenat rizičnih (niskih) vrednosti HDL-holesterola raste sa uzrastom: kod 10% dece od 7 godina, 13,6% dece od 10 godina i 20,3% dece od 13 godina. Kod ove dece su povišene vrednosti non-HDL-holesterola, povišeni su i neki aterogeni indeksi, a vrednosti skora rizika nalaze se u oblasti niskih ili srednje visokih vrednosti.

Podaci su analizirani i u odnosu na LDL-holesterol kao faktor rizika. Prema preporuci Vodiča za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja preporučene vrednosti za LDL-holesterol su  $<2,85\text{ mmol/L}$ , dok se vrednosti  $> 3,35\text{ mmol/L}$  smatraju rizičnim. Rizične vrednosti LDL-holesterola zastupljene su kod 18,4% dece od 7 i 10 godina i 15,8% dece od 13 godina. Ova deca imaju takođe i povišene vrednosti holesterola i non-HDL-holesterola, vrednosti HDL-holesterola u oblasti preporučenih vrednosti i srednje visoke vrednosti skora rizika.

Analiza je urađena i u odnosu na rizične vrednosti Apo AI i Apo B-100 i dobijeni rezultatu su u skladu sa rezultatima koji su dobijeni za HDL-holesterol i LDL-holesterol. Najmlađa deca imaju najveći procenat dece sa povišenim vrednostima Lp(a).

U cilju poređenja antropometrijskih i parametara lipidnog statusa ispitivana deca su u zavisnosti od uzrasta podeljena u grupe prema rizičnim vrednostima krvnog pritiska. Prema preporuci u Vodiču za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja za decu su preporučene vrednosti za krvni pritisak do 90-tog percentila, a više vrednosti se smatraju rizičnim. Povišene vrednosti sistolnog krvnog pritiska ima 68,9% dece od 7 godina, 59,9% dece od 10 godina i 31,1% dece od 13 godina. Kod dece koja imaju povišeni krvni pritisak nisu nađene povišene vrednosti aterogenih lipida, skor rizika je značajno viši u odnosu na decu koja imaju krvni pritisak u oblasti preporučenih vrednosti, ali su vrednosti na granici između niskih i srednje visokih vrednosti.

Sledeća analiza je izvedena u odnosu na prisustvo hipertenzije, infarkta i/ili šloga kod srodnika I i II reda obostrano. Pozitivnu porodičnu istoriju ima 5,3% dece od 7 godina, 8,0% dece od 10 godina i 4,0% dece od 13 godina. Kod ove dece su zabeležene povišene vrednosti Lp (a), vrednosti za HDL-holesterol, Apo AI i Apo B-100 su u oblasti preporučenih vrednosti, a vrednosti skora rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu nalaze se u oblasti niskih vrednosti.

Poslednja analiza dobijenih podataka urađena je u odnosu na vrednosti skora rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu na decu sa niskim, srednjim i visokim vrednostima skora. Grupu sa niskim vrednostima skora rizika čine deca sa  $\leq 4$  boda, srednju grupu čine deca sa 5-7 bodova i grupu sa visokim vrednostima skora rizika čine deca sa  $\geq 8$

bodova. Visoke vrednosti skora rizika ima 7,9 % dece od 7 godina, 4,2% dece od 10 godina i samo 1% dece od 13 godina. Deca sa srednjim vrednostima skora rizika imaju rizične vrednosti za LDL-holesterol i non-HDL-holesterol. Deca sa visokim vrednostima skora rizika imaju rizične vrednosti za holesterol, LDL-holesterol, kao i non-HDL-holesterol, a imaju i visoke vrednosti ITM. Koncentracije HDL-holesterola su u svim posmatranim podgrupama u oblasti preporučenih vrednosti, ali one opadaju sa porastom skora rizika.

### **C. UPOREDNA ANALIZA REZULTATA IZ MAGISTARSKJE TEZE SA PODACIMA IZ LITERATURE**

JUSAD studija (3) je pokazala da se kod dece sa porastom godina menja indeks telesne mase. Kod dece dolazi do povećanja obima struka što je u skladu sa fiziološkim promenama, a odnosno njihovim rastom. Freedman u Bogalusa studiji (4) pokazuje vezu između gojaznosti i lipidnog statusa i sugeriše da je visoka koncentracija insulina uzrok kardiovaskularnog rizika. Blake i saradnici (5) u Baltimore studiji ukazuju na vezu smanjene tolerancije na glukozu i povišene koncentracije insulina sa KVB. Deci koja su obuhvaćena ovom studijom nije određivana koncentracija insulina, ali pošto su normoglikemična, može se pretpostaviti i da su njihove koncentracije insulina u okviru referentnih vrednosti i da ne doprinose povećanju rizika za nastanak KVB. Costa i saradnici (6) utvrdili su negativnu korelaciju između indeksa telesne mase i HDL-holesterola, kao i pozitivnu korelaciju između indeksa telesne mase i koncentracije triglicerida. Kod dece koja su obuhvaćena ovim radom nađena je pozitivna korelacija između indeksa telesne mase i holesterola, triglicerida i non-HDL-holesterola.

Starija deca uzrasta 13 godina imaju bolji lipidni status od mlađe dece uzrasta 7 i 10 godina. Vrednosti za holesterol, LDL-holesterol, trigliceride, non-HDL-holesterol i Lp (a) kod dece uzrasta 13 godina niže su od vrednosti istih parametara kod mlađe dece. Dai i saradnici (7), kao i Jolliffe i Jansen (8), nalaze slične rezultate uz komentar da lipidni status kod dece zavisi od uzrasta i pola i da odražava prirodnu fluktuaciju koncentracije lipoproteina koja se javlja sa rastom, razvojem i sazrevanjem. Schulpis i saradnici (9) su u svom istraživanju među zdravom decom u Grčkoj, koja su sličnog uzrasta kao i deca obuhvaćena ovim radom, našli niže vrednosti za trigliceride, LDL-holesterol i Lp (a), a istovremeno su vrednosti za HDL-holesterol bile nešto više od vrednosti za HDL-holesterol kod dece obuhvaćene ovim radom. Bolji lipidni status grčke dece može se objasniti genetskim faktorima u slučaju Lp (a,) kao i mediteranskim načinom ishrane grčkog stanovništva koji se ogleda u masovnijem korišćenju maslinovog ulja i ribe.

Vrednosti za sistolni i dijastolni krvni pritisak slične su vrednostima koje je objavio Lurbe (10) kod zdrave dece i adolescenata uzrasta od 1 do 17 godina. Ukupno 52,4% od sve dece u ovoj studiji ima povišen krvni pritisak, a procenat dece sa povišenim krvnim pritiskom opada sa uzrastom. Nije uočena korelacija krvnog pritiska sa indeksom telesne mase ni kod jedne starosne grupe.

U ovu studiju je bilo uključeno ukupno 624 dece, a kod 52 deteta (8,3%) zabeležena je pozitivna porodična anamneza kardiovaskularne bolesti. Pod porodičnom anamnezom zabeleženi

su slučajevi hipertenzije, akutnog infarkta miokarda ili moždani udar kod bliskih srodnika I i II reda. Kao što se i očekivalo, broj pozitivnih anamneza rastao je sa godinama. Kod mlađe dece su i bliski rođaci bili mlađi, a time je i mogućnost za nastanak posledica ateroskleroze bila manja. Kod dece sa pozitivnom porodičnom anamnezom nađene su značajno veće vrednosti za Lp (a) i krvni pritisak u odnosu na decu bez porodične anamneze. Vrednosti za Lp (a) u grupi dece sa pozitivnom porodičnom anamnezom KVB bile su niže od vrednosti za Lp (a) kod italijanske dece koja su imala pozitivnu porodičnu anamnezu KVB, a koje su objavili Guardamagna i saradnici (11). U poređenju sa vrednostima Lp (a) kod švedske dece uzrasta 14 godina, koje je objavio Bergstrom (12), vrednosti za Lp (a) kod dece koja su obuhvaćena ovom studijom bile su više.

U svrhu procene rizika za nastanak KVB u kasnijem životu ispitivanoj deci je izračunat skor rizika za nastanak KVB. Ovaj skor i sistem bodovanja koji uključuje više pojedinačnih faktora rizika, opisao je Mc Mahan sa saradnicima (1). Ovaj skor ukazuje na verovatnoću da će u budućnosti, zbog postojanja faktora rizika doći do stenozе koronarnih arterija usled ateroskleroze. Vrednost skora rizika 10 daje verovatnoću od 10%, vrednost skora 20 daje verovatnoću od 25 % dok vrednost skora od 30 % daje verovatnoću od 60% za nastanak značajne ateroskleroze uz postojeće faktore rizika. Vrednosti skora rizika mogu da budu u rasponu od -2 do 30 (1). Deca obuhvaćena ovim radom, podeljena su u grupe na osnovu tercilnih vrednosti skora rizika u samoj grupi. Broj dece sa visokim vrednostima skora rizika opada, a broj dece sa niskim vrednostima skora rizika raste sa uzrastom. Ovo opadanje rizičnih vrednosti i porast niskih vrednosti skora rizika za nastanak KVB u skladu je rezultatima koje su objavili Dai i saradnici (7) i Jolliffe i Jansen (8). Izračunavanje skora rizika ne upućuje na to da je ubrzana ateroskleroza sigurna već govori o mogućem riziku za nastanak ateroskleroze ukoliko se pojedini faktori rizika ne uklone ili smanje. Uvođenje laboratorijskih testova koji bi obuhvatali više parametara bilo bi poželjno za pravu procenu rizika za nastanak KVB kao dodatak svim drugim tradicionalnim faktorima rizika.

#### **D. OBRAZLOŽENJE NAUČNOG DOPRINOSA MAGISTARSKJE TEZE**

Ateroskleroza se na današnjem stepenu razvoja medicinske nauke smatra neizbežnim procesom. Smatra se da je u većine ljudi oko 85. godine života, oko 60% koronarne cirkulacije prekriveno aterosklerotičnim plakovima i to pod uslovom da u toku života nisu prisutni i drugi faktori rizika (13). Da bi došlo do ateroskleroze neophodan je protok vremena uz prisustvo jednog ili više faktora rizika.

Strong (14) je na osnovu sprovedenih studija ukazao da je ateroskleroza pedijatrijski problem jer se masne naslage u aorti javljaju još u detinjstvu, a na koronarnim arterijama u adolescenciji, a fibrozni plak počinje razvoj u tinejdžersko doba i progredira u 20-toj godini. Autopsijske studije ukazuju da najmanje 17% dece mlađe od 5 godina ima lezije na koronarnim arterijama. Promene na koronarnim arterijama u vidu masne naslage uglavnom su reverzibilne do 20 godine i javljaju se ranije u onim populacijama gde je morbiditet i mortalitet od KVB viši. PDAY-USA (Multicentric Study of Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) (15) potvrdila je da je efekat

svakog faktora kumulirajući, a njihova kombinacija i udruženo prisustvo dovodi do multipliciranja i povećava rizik sa porastom godina tj. dužine trajanja, što se naročito pojačava nakon 15-34 godine. Rezultati ove studije naglašavaju potrebu intervencije i prevencije ateroskleroze pre 15-te godine života da bi se postigli maksimalni efekti. Većina faktora rizika za KVB utvrđena u detinjstvu ima tendenciju da se zadrži na tom nivou i u odraslom dobu, što je tzv. "tracking" tj. perzistirajući fenomen. Barker (16) naglašava čak značaj fetalnog života koji je u jakoj korelaciji sa mortalitetom KVB i ispoljavanjem nekih faktora rizika u odraslom dobu. Deca koja se nalaze u grupi rizične percentilne distribucije u odnosu na telesnu masu, visok krvni pritisak, lipide, ishranu i fizičku aktivnost, zadržavaju se u tom percentilu i kasnije u odraslom dobu, što ukazuje na neophodnost ranog otkrivanja faktora rizika. Tendencija agregacije faktora rizika značajna je u identifikaciji potencijalno visoko rizične dece, jer je nivo rizika za KVB značajno viši pri istovremenom prisustvu više faktora. Većina faktora rizika, kao što su ishrana i stil života ustaljuju se u doba detinjstva. Upravo zbog toga su mnogo veći efekti za prevenciju, sprečavanje razvoja takvih navika kod dece i omladine, nego pokušaj redukcije ovih faktora rizika u odraslom dobu (17).

### **Citirana relevantna literatura**

1. McMahan CA, Gidding SS, Fayad ZA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med* 2005; 165: 883-90.
2. Vodič za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Odbor za lipide
3. Simeunović S, Nedeljković S, Milinčić Z et al. Anthropometric and lipid parameters trends in school children: one decade of YUSAD Study. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139: 465-9.
4. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 308-17.
5. Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased level of coronary heart disease risk factors. Results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004;53: 2095-2100.
6. Costa GB, Horta N, Resende ZF. Body mass index has a good correlation with proatherosclerotic profile in children and adolescents. *Arg Cardiol* 2009; 93: 261-7.
7. Dai S, Fulton JE, Harrist RB, Grunbaum JA, Steffen LM, Labrthe DR. Blood lipids in children: age-related patterns and association with body-fat incidences: Project heartbeat! *Am J Prev Med* 2009 (1); 37: 56-64.
8. Jolliffe CJ, Jansen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation* 2006; 114:1056-62.
9. Schulpis KH, Karikas GA, Gavrili S, Georgala S. Evaluation of serum lipoprotein (a) levels in Greek schoolchildren. *Acta Paediatr* 90: 225-26, 2001
10. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitt C et al. Management of

- high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European society of hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1719-42.
11. Guardamagna O, Abello F, Anfossi G, Piro M. Lipoprotein(a) and family history of cardiovascular disease in children with family dyslipidemias. *J Pediatr* 2011;159: 314–9.
  12. Bergström E, Hernell O, Persson L, Vessby B. Serum lipid values in adolescents related to family history, infant feeding and physical growth. *Atherosclerosis* 1995; 117:1–13.
  13. Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV: Disorders of Lipid Metabolism .U: (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Ured.) C Williams Textbook of Endocrinology, Saunders, Philadelphia, 2003: 1642-1705.
  14. Strong J. P., The Natural History of Atherosclerosis in Childhood, Hyperlipidemia in childhood and the development of atherosclerosis, *Annals of the New York academy of sciences*, 1991;623:9-15.
  15. Wissler R. W., USA Multicenter Study of the Pathobiology of Atherosclerosis in Youth, Hyperlipidemia in childhood and the development of atherosclerosis, *Annals of the New York academy of sciences*, 1991;623:26-39.
  16. Baker D.J.P., The maternal and fetal origins of cardiovascular disease, *Cardiovascular risk factors*, 1992;2 No 1:4-11.
  17. Berenson G.S., Wattignen, W.A., et al., Rationale to Study the Early Natural History of Heart Disease: The Bogalusa Heart Study, The Bogalusa heart study, 20th anniversary symposium, the American Journal of the Medical Sciences, vol 310, decembar 1995, supplement 1, S22-S28.

#### **E. OBJAVLJENI I SAOPŠTENI REZULTATI KOJI ČINE SASTAVNI DEO DOKTORSKE DISERTACIJE**

##### **M23 – Rad u međunarodnom naučnom časopisu**

Dželajlija D, Spasić S, Kotur-Stevuljević J, Bogavac-Stanojević N. Cardiovascular risk factors in 7–13 years old children from Vojvodina (Serbia). *J Med Biochem* 2016; 35 (3): 293-301.

#### **F. MIŠLJENJE I PREDLOG KOMISIJE**

Magistarska teza prijavljena pod naslovom "**Faktori rizika za nastanak ateroskleroze kod zdrave školske dece u Vojvodini**", kandidata dipl. hemičara Darka Dželajlije, je aktuelna, značajna i predstavlja originalni naučni doprinos u proučavanju faktora rizika za nastanak ateroskleroze. Pregledom literature utvrđeno je da do sada nije sproveden veliki broj studija na deci sa teritorije Srbije u kojima su analizirani faktori rizika za razvoj ateroskleroze u kasnijem životnom dobu, te bi rezultati iz ove magistarske teze mogli da se koriste za planiranje različitih preventivnih mera.



Komisija smatra da je kandidat uspešno realizovao postavljene ciljeve istraživanja i predlaže Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati ovaj Izveštaj i odobri javnu odbranu ove magistarske teze.

Članovi komisije:

---

1. Dr Jelena Kotur Stevuljević, vanredni profesor (mentor)  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

---

2. Dr Nataša Bogavac Stanojević, vanredni profesor  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

---

3. Dr Slavica Spasić, profesor emeritus  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet