

UNIVERZITET CRNE GORE  
MEDICINSKI FAKULTET PODGORICA

Marina Jakšić

INFLAMACIJA, OKSIDATIVNI STRES I  
METABOLIČKI SINDROM KOD  
PREDGOJAZNE I GOJAZNE DJECE U  
CRNOJ GORI

DOKTORSKA DISERTACIJA

Podgorica, 2021.

UNIVERSITY OF MONTENEGRO  
FACULTY OF MEDICINE

Marina Jakšić

INFLAMMATION, OXIDATIVE STRESS  
AND METABOLIC SYNDROME IN PRE-  
OBESE AND OBESE CHILDREN IN  
MONTENEGRO

DOCTORAL DISSERTATION

Podgorica, 2021.

## **PODACI I INFORMACIJE O DOKTORANDU**

**Ime i prezime:** Marina Jakšić

**Datum i mjesto rođenja:** 28.10.1985. godine; Zadar, Republika Hrvatska

**Naziv završenog studijskog programa i godina završetka:** Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, 2010. godina

## **INFORMACIJE O DOKTORSKOJ DISERTACIJI**

**Naziv doktorskih studija:** Doktorske studije

**Naslov teze:** Inflamacija, oksidativni stres i metabolički sindrom kod predgojazne i gojazne djece u Crnoj Gori

**Fakultet na kojem je disertacija odbranjena:** Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore

## **UDK, OCJENA I ODBRANA DOKTORSKE DISERTACIJE**

**Datum prijave doktorske teze:** 05.11.2019. godine

**Datum sjednice Senata Univerziteta na kojoj je prihvaćena teza:** 24.12.2019. godine

**Komisija za ocjenu podobnosti teze i kandidata:**

- Prof. dr Milica Martinović, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
- Prof. dr Mira Samardžić, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
- Doc. dr Snežana Pantović, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore

**Mentor:** Prof. dr Milica Martinović, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore

**Komisija za ocjenu doktorske disertacije:**

- dr Milica Martinović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
- dr Nela Rašeta Simović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci
- dr Snežana Pantović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore

**Komisija za odbranu doktorske disertacije:**

- dr Milica Martinović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
- dr Nela Rašeta Simović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci
- dr Snežana Pantović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore

**Datum odbrane:** \_\_\_\_\_

**Datum promocije:** \_\_\_\_\_

Ovim putem želim neizmjereno da zahvalim mentorki, prof. dr Milici Martinović, za koju su vezani počeci moga naučnog rada i ljubav prema patološkoj fiziologiji, a čije su bogato profesionalno iskustvo, neiscrpna energija i svesrdna podrška bili neizostavni stožer u izradi ove disertacije.

Veliku zahvalnost za pomoć tokom izrade doktorske disertacije dugujem dragim kolegama iz Centra za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog centra Crne Gore kao i dr Mirjani Nedović-Vuković.

Ljubav i poštovanje dugujem svojim roditeljima Željku i Danki, kao i bratu Mišu, koji su uvijek vjerovali i bili uz mene, bezuslovno, na način na koji samo porodica to umije.

Bezmjernu snagu, ljubav i životnu inspiraciju darovali su mi moj suprug Dalibor i naša djevojčica Agnija.

Dr Marina Jakšić

## PREDGOVOR

Prema navodima Svjetske zdravstvene organizacije, dječija gojaznost predstavlja jedan od najvećih javno-zdravstvenih izazova u 21. vijeku. Studije su pokazale da se kod preko 80% gojazne djece ovo oboljenje nastavlja i u adultnom periodu, što značajno narušava kvalitet života oboljelih i skraćuje njihov očekivani životni vijek. Rezultati nacionalne naučno-istraživačke studije iz 2015. godine pokazali su da Crna Gora pripada grupi zemalja sa visokom prevalencom ovog oboljenja (22.9% predgojazne i 5.3 % gojazne djece prema IOTF (International Obesity Task Force) kriterijumu za procjenu stanja uhranjenosti. Imajući u vidu činjenicu da se i naša zemlja ozbiljno suočava sa ovim zdravstvenim problemom, fokus našeg istraživanja upravo su predstavljali kompleksno uvezani procesi adipoznosti, inflamacije, oksidativnog stresa i kao i patofiziološka uloga specifičnih serumskih biomarkera kod djece sa utvrđenim suficitom u tjelesnoj masi. Ovim istraživanjem smo prvenstveno ispitivali hipotezu prema kojoj formiranje patofiziološkog supstrata za razvoj brojnih kardiometaboličkih komplikacija gojaznosti počinje u najranijem djetinjstvu, i to već u nutritivnom stadijumu predgojaznosti, a ne isključivo gojaznosti, kako se to obično smatra.

Centralne teme disertacije, metabolički sindrom, oksidativni stres i inflamacija kod predgojazne i gojazne djece su patofiziološki evaluirani putem odabrane palete kliničkih i laboratorijskih parametara. Kada je dječiji uzrast u pitanju, postoji tek mali broj publikacija i naučnih nagovještaja o povezanosti pojedinih biomarkera poput insulinu-sličnog faktora rasta-1, oligoelemenata bakra i cinka sa predgojaznošću i gojaznošću, u čemu se ogleda težnja za dodatnim naučno-istraživačkim iskorakom ove disertacije.

U studiji je takođe prikazan statistički model određivanja Z-skora, koji integriše više laboratorijskih i kliničkih biomarkera u cilju praktične kalkulacije ukupnog individualnog kardiometaboličkog rizika kod predgojazne i gojazne djece, a što bi moglo da se koristi i u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

## IZVOD TEZE

### **Inflamacija, oksidativni stres i metabolički sindrom kod predgojazne i gojazne djece u Crnoj Gori**

**Uvod:** Dječija gojaznost predstavlja rasprostranjeni javno-zdravstveni problem praćen porastom prevalence širom svijeta. Cilj disertacije: utvrđivanje prevalence metaboličkog sindroma kao i povezanosti između parametara inflamacije, oksidativnog stresa i specifičnih markera kod predgojazne i gojazne u poređenju sa normalno uhranjenom djecom.

**Materijal i metode:** Istraživanje je obuhvatilo 202 djece uzrasta 7-15 godina (63.9% dječaka, 36.1% djevojčica) odabranih iz 10 osnovnih škola u Podgorici, Crna Gora. Učesnici su bili podijeljeni u 3 grupe prema stepenu uhranjenosti (kriterijumi International Obesity Task Force): normalno uhranjeni (42.1%), predgojazni (40.6%) i gojazni (17.3%).

Od biohemijskih analiza određivani su bazalna glikemija i insulin, lipidni profil, mokraćna kiselina, aktivnost alanin-amino transferaze (ALT), C-reaktivni protein (CRP), retinol-vezujući protein (RBP), ukupni antioksidativni status (TAS), ukupni vitamin D (VD), bakar, cink, insulinu-sličan faktor rasta-1 (IGF-1). Kod predgojazne/gojazne djece metabolički sindrom (MS) je postojao ukoliko su ispunjavali 3 ili više od 5 kriterijuma: odnos obima struka-tjelesne visine  $\geq 0.5$ , glikemija  $\geq 5.5$  mmol/L, trigliceridi  $\geq 1.7$  mmol/L, HDL-holesterol  $< 0.90$  mmol/L i prisustvo arterijske hipertenzije. Hipertenzija je definisana kao prosječna vrijednost sistolnog (SKP) i/ili dijastolnog krvnog pritiska (DKP)  $\geq 95$ . percentila u odnosu na pol, uzrast i tjelesnu visinu. Računskim putem dobijene su vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI) i insulinske rezistencije (HOMA-IR), Z-skora kardiometaboličkog rizika (KMR). Ispitanicima je tjelesna kompozicija utvrđivana metodom bioelektrične impedance.

**Rezultati:** MS je bio prisutan kod 11.4% gojazne i 9.8% predgojazne i 0% normalno uhranjene djece ( $p < 0.001$ ). Prisustvo kardiometaboličkog rizika utvrđeno je kod 16.2% predgojazne i 28.6% gojazne djece. Vrijednosti TAS, CRP, mokraćne kiseline i IGF-1 u

serumu su bile više kod predgojaznih i gojaznih u odnosu na normalno uhranjene ispitanike ( $p < 0.001$ ). Vrijednosti VD u serumu bile su niže kod predgojaznih/gojaznih u odnosu na njihove normalno uhranjene vršnjake ( $p = 0.046$ ). Koncentracije bakra, cinka i RBP nisu se značajno razlikovale među ispitivanim grupama ( $p > 0.05$ ). U grupi predgojazne djece značajne korelacije postojale su između: CRP i ukupne količine tjelesne masti ( $r = 0.320$ ;  $p < 0.05$ ), RBP i TAS ( $r = 0.434$ ;  $p < 0.05$ ), TAS i mokraćne kiseline ( $r = 0.608$ ;  $p < 0.05$ ), insulin/HOMA i ukupne količine tjelesne masti ( $r = 0.419$ ,  $r = 0.462$ ;  $p < 0.05$ ). U grupi gojaznih, značajne korelacije postojale su između: CRP i bakra ( $r = 0.440$ ;  $p < 0.05$ ), bakra i RBP ( $r = -0.423$ ;  $p < 0.05$ ), RBP i TAS ( $r = 0.434$ ;  $p < 0.05$ ), obima struka i: VD ( $r = -0.403$ ;  $p < 0.05$ ), TAS ( $r = 0.432$ ;  $p < 0.05$ ), CRP ( $r = 0.378$ ;  $p < 0.05$ ), insulina ( $r = 0.528$ ;  $p < 0.01$ ), HOMA ( $r = 0.563$ ;  $p < 0.05$ ), SKP ( $r = 0.556$ ;  $p < 0.05$ ), DKP ( $r = 0.356$ ;  $p < 0.05$ ), cinka i glikemije ( $r = -0.434$ ;  $p < 0.05$ ).

**Zaključak:** Prevalenca MS u grupi predgojazne/gojazne djece u našem uzorku bila je visoka. Predgojaznost i gojaznost u dječijem uzrastu bili su povezani sa oksidativnim stresom, inflamacijom, insulinskom rezistencijom, nižom serumskom koncentracijom vitamina D, povišenom serumskom koncentracijom IGF-1 i mokraćne kiseline. Ne samo gojazna, već i predgojazna djeca bila su u povećanom riziku od ranog razvoja kardiom metaboličkih bolesti udruženih sa gojaznošću.

**Ključne riječi:** inflamacija, oksidativni stres, dječija gojaznost, metabolički sindrom, kardiom metabolički rizik



## ABSTRACT

### **Inflammation, oxidative stress and metabolic syndrome in pre-obese and obese children in Montenegro**

**Background:** Childhood obesity is a serious health condition with increasing rates worldwide. The aim of doctoral thesis: to investigate the association between inflammation, oxidative stress, and specific markers in pre-obese and obese children compared to normal-weight children.

**Materials and methods:** The study involved 202 children aged 7–15 years (63.9% boys, 36.1% girls), randomly chosen from 10 elementary schools in Podgorica, Montenegro. Participants were divided into three groups according to their nutritional status (International Obesity Task Force criteria): normal-weight (42.1%), pre-obese (40.6%) and obese (17.3%). Serum biochemical analyses were performed (glycemia, basal insulin, lipid profile, uric acid, alanine-amino transferase activity (ALT), C-reactive protein (CRP), retinol-binding protein (RBP), total antioxidant status (TAS), vitamin D (VD), copper, zinc, insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Pre-obese/obese children were diagnosed as having metabolic syndrome (MS) when they had any three or more of the five following criteria: waist-to-height ratio  $\geq 0.5$ , glycemia  $\geq 5.5$  mmol/L, triglycerides  $\geq 1.7$  mmol/L, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c)  $< 0.90$  mmol/L and presence of hypertension. Hypertension was defined as an average systolic (SBP) and/or diastolic blood pressure (DBP) that is  $\geq 95$ th percentile for gender, age and height. Body mass index (BMI), insulin resistance index (HOMA) and cardiometabolic risk (CMR) score were calculated. The body composition was assessed by bioelectrical impedance analysis.

**Results:** MS was present in 11.4% of obese, 9.8% of pre-obese and 0% of normal-weight children ( $p < 0.001$ ). The presence of CMR was found in 16.2% of pre-obese and 28.6% of obese children. Serum TAS, CRP, uric acid and IGF-1 concentrations were higher in pre-obese and obese compared to normal-weight children ( $p < 0.001$ ). Serum VD values were lower in pre-obese and obese children compared to their normal-weight peers ( $p = 0.046$ ).

Copper, zinc and RBP concentrations did not differ significantly among the groups ( $p > 0.05$ ). In pre-obese group significant correlations were between: CRP and total body fat (TBF) ( $r = 0.320$ ;  $p < 0.05$ ), RBP and TAS ( $r = 0.434$ ;  $p < 0.05$ ), TAS and uric acid ( $r = 0.608$ ;  $p < 0.05$ ), insulin/HOMA and TBF ( $r = 0.419$ ,  $r = 0.462$ ;  $p < 0.05$ , respectively). In obese group significant correlations were between: CRP and copper ( $r = 0.440$ ;  $p < 0.05$ ), copper and RBP ( $r = -0.423$ ;  $p < 0.05$ ), RBP and TAS ( $r = 0.434$ ;  $p < 0.05$ ), waist circumference and: vitamin D ( $r = -0.403$ ;  $p < 0.05$ ), TAS ( $r = 0.432$ ;  $p < 0.05$ ), CRP ( $r = 0.378$ ;  $p < 0.05$ ), insulin ( $r = 0.528$ ;  $p < 0.05$ ), HOMA ( $r = 0.563$ ;  $p < 0.05$ ), SBP ( $r = 0.556$ ;  $p < 0.05$ ), DBP ( $r = 0.356$ ;  $p < 0.05$ ), zinc and glycemia ( $r = -0.434$ ;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Prevalence of MS in pre-obese and obese children in our sample was high. Pre-obesity and obesity in childhood were positively associated with oxidative stress, inflammation, insulin resistance, lower serum vitamin D concentrations, higher serum IGF-1 and uric acid concentrations. Not only obese, but also pre-obese children were at increased risk of early development of cardiometabolic diseases associated with obesity.

**Key words:** inflammation, oxidative stress, childhood obesity, metabolic syndrome, cardiometabolic risks

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Definicija gojaznosti.....	2
1.2. Epidemiologija gojaznosti.....	4
1.3. Uzročni faktori gojaznosti.....	5
1.4. Patofiziologija gojaznosti.....	7
1.4.1. Gojaznost i poremećaj metabolizma ugljenih hidrata i lipida.....	14
1.4.2. Gojaznost i inflamacija.....	15
1.4.3. Gojaznost i oksidativni stres.....	17
1.4.4. Uloga oligoelemenata cinka i bakra u gojaznosti .....	21
1.4.5. Gojaznost i insulinu-sličan faktor rasta (IGF-1).....	22
1.4.6. Gojaznost i vitamin D.....	24
1.4.7. Gojaznost i retinol-vezujući proteini (RBP).....	26
1.4.8. Gojaznost i arterijska hipertenzija.....	27
1.4.9. Gojaznost i električna bioimpedanca.....	29
 <b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>30</b>
<b>3. METODOLOŠKI PRISTUP.....</b>	<b>31</b>
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>35</b>
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>73</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>86</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>88</b>

## 1. UVOD

Gojaznost je stanje koje se karakteriše prekomjernim nakupljanjem tjelesne masti, odnosno masnog tkiva (1) a koje je udruženo sa porastom morbiditeta i mortaliteta od metaboličkih, endokrinih, respiratornih, kardiovaskularnih, ortopedskih i drugih bolesti (2). Prema navodima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) gojaznost stoji u mnogo užoj vezi sa opštim mortalitetom u odnosu na pothranjenost (3).

Gojaznost se dovodi u vezu sa nizom duboko ukorijenjenih navika u ishrani i načinu života (socio-ekonomski uslovi, endokrini, psihogeni faktori, sedentarni način života i dr.) U dječijem uzrastu, kao akutne komplikacije gojaznosti javljaju se hipertenzija, dislipidemija, prijevremeni pubertet, ovarijalni hiperandrogenizam, ortopedske komplikacije kao i psiho-socijalni problemi (4). Smatra se da oko 80% gojazne djece nastavlja da ima suficit u tjelesnoj masi i u toku adultnog perioda (4), što sa sobom povlači veću stopu morbiditeta i mortaliteta kasnije u toku života. Kod odraslih je gojaznost povezana sa nastankom osteoartritisa, kalkuloze žučne kese, sleep apnee, kao i brojnih malignih bolesti kao što su karcinom dojke, endometrijuma, prostate, bubrega i debelog crijeva (4).

Prevalenca gojaznosti kod djece i odraslih u drastičnom je porastu - prema podacima SZO broj gojazne svjetske populacije utrostručen je u odnosu na 1975-u godinu, da bi u 2017-oj godini procenat adultne predgojazne/gojazne populacije iznosio oko 13%. U Evropskoj regiji SZO oko 20% djece i adolescenata spada u kategoriju predgojazan ili gojazan sa velikim razlikama između pojedinačnih zemalja (3). Hronična inflamacija niskog stepena uz povišene markere oksidativnog stresa kao i shodno tome izmijenjen ukupni antioksidativni status predstavljaju jedan od patofizioloških supstrata za nastanak kardiom metaboličkih komplikacija gojaznosti, na prvom mjestu metaboličkog sindroma, posredstvom kompleksne interakcije adipokina, sekretornih produkata masnog tkiva (5). Nasuprot ovome, antioksidativni efekti cinka i bakra kao i antiinflamatorni i pa čak u novije vrijeme i antioksidativni efekat vitamina D opisani su u velikom broju istraživanja (6). Takođe, najnovije studije opisuju povezanost netradicionalnih markera poput insulinu-sličnog faktora rasta-1 (IGF-1) i adipoziteta, sugerišući važnu ulogu ovog člana IGF-osovine u kompleksnoj patogenezi gojaznosti i njenih komorbiditeta (7). Redukcija stepena

hronične inflamacije i oksidativnog stresa kao pratećih činilaca gojaznosti već u dječijem uzrastu, moglo bi da dovede do opadanja stope morbiditeta i mortaliteta od kardiometaboličkih bolesti u odraslom dobu (8).

### **1.1. Definicija gojaznosti**

Gojaznost predstavlja multifaktorsko, složeno oboljenje, koje nastaje kao posljedica dugotrajnog prekomjernog energetskog unosa uz podršku genetskih i faktora spoljne sredine. Primarna gojaznost nastaje kao posljedica disbalansa u unosu i potrošnji energije, dok je sekundarna gojaznost prouzrokovana endokrinim poremećajima, lezijama centralnog nervnog sistema ali i jatrogenim uzrocima (9). Kod djece i adolescenata gojaznost se definiše kao povećanje tjelesne mase iznad referentnih vrijednosti koje su određene za pol, uzrast i tjelesnu visinu (3, 10). Danas se za definisanje gojaznosti najčešće koristi indeks tjelesne mase (BMI - body mass index), koji predstavlja vrijednost tjelesne mase (kg) podijeljene sa kvadratom visine ( $m^2$ ), i pored toga što nije idealan pokazatelj zbog činjenice da ne može da razlikuje uvećanje tjelesne mase na račun drugih činilaca, kao što je višak tjelesne tečnosti ili porast mišićne mase (11). Međutim, BMI je ipak prihvaćen kao standard za procjenu stanja uhranjenosti kod odraslih, dok se kod djece češće koristi BMI percentil, koji predstavlja relativnu poziciju BMI djece u odnosu na drugu djecu istog pola i uzrasta, i omogućava njihovo poređenje.

Od ostalih indikatora gojaznosti koriste se: mjerenje debljine nabora kože i potkožnog tkiva (subskapularno, u predjelu bicepsa, tricepsa i suprailijačno), kao i mjerenje obima struka i kuka određivanje njihovog odnosa. Obim struka veći od 94 cm kod muškaraca i veći od 80 cm kod žena, kao i odnos struk/kuk veći od 0.95 kod muškaraca i 0.80 kod žena ukazuje na povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih oboljenja. Obim struka veći od 102 cm kod muškaraca i veći od 88 kod žena ukazuje na izrazito povećan rizik od nastanka kardiovaskularnih oboljenja (12). Kod djece se ovi parametri ne mogu sa sigurnošću koristiti. Distribucija tjelesne masti značajan je faktor za morbiditet i mortalitet, i predstavlja osnovu za kliničku podjelu gojaznosti na ginoidni, androidni i mješoviti tip.

Androidna gojaznost (centralna, abdominalna, “muška” ili tip “jabuke”) predstavlja pretežno nakupljanje masnog tkiva u predjelu trbuha. Centralna gojaznost nosi sa sobom veći rizik od razvoja kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, nezavisno od ukupne količine tjelesne masti (1). U tom smislu, kada je riječ o dječijoj populaciji, od posebnog značaja jeste izračunavanje odnosa obima struka i tjelesne visine. Vrijednost ovog pokazatelja  $\geq 0.5$  ukazuje na postojanje centralne gojaznosti kod djece, a vrlo često je i povezan sa drugim komponentama kardiometaboličkog rizika kod gojazne djece (13). Kod odraslih, centralna gojaznost je često udružena sa razvojem hipertenzije, hipertrigliceridemije, sniženjem koncentracije HDL (lipoprotein visoke gustine) čestica, hiperinsulinemijom, nekim vrstama karcinoma, holecistijazom i infertilitetom. Ginoidna gojaznost (periferna, “ženska” ili tip “kruške”) predstavlja nakupljanje masnog tkiva u karličnoj regiji, glutealnom predjelu i ekstremitetima. Potrebno je naglasiti da žene nakon menopauze imaju sklonost ka centralnoj distribuciji masnog tkiva (1).

Klasifikacija prema SZO stepen uhranjenosti dijeli u pet kategorija (Tabela 1):

**Tabela 1.** Klasifikacija stepena uhranjenosti prema SZO

Stepen uhranjenosti	Vrijednosti BMI
Pothranjenost	< 18.5
Normalna uhranjenost	18.5 - 24.9
I stepen: predgojaznost (»overweight«)	25 - 29.9
II stepen: gojaznost	30 - 39.9
III stepen: ekstremna gojaznost	> 40

Kada su u pitanju djeca i adolescenti uzrasta 5-19 godina, SZO definiše predgojaznost (prekomjernu tjelesnu masu, "overweight") kao BMI > od 1SD i gojaznost kao BMI > 2 SD u odnosu na standardnu medijanu rasta (14).

Kriterijumi CDC (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) za procjenu stanja uhranjenosti djece i adolescenata (2-19 godina) (15) prikazani su u Tabeli 2:

**Tabela 2:** Kriterijumi za procjenu uhranjenosti kod djece (CDC)

Stepen uhranjenosti	BMI percentile
Pothranjen	$\leq 5$
Normalno uhranjen	5-85
Predgojazan	85-95
Gojazan	$\geq 95$

Kriterijumi Međunarodne radne grupe za borbu protiv gojaznosti (International Obesity Task Force - IOTF) za djecu i adolescente uzrasta 2-18 godina podrazumijevaju granične, tzv. „cut point“ vrijednosti, u zavisnosti od njihovog pola i uzrasta, u odnosu na BMI adultnih osoba. Tako gradus 1 odgovara adultnom BMI 18.5, gradus 2 odgovara adultnom BMI 17, gradus 3 odgovara adultnom BMI 16, dok „cut point“ za predgojaznost/gojaznost odgovara adultnom BMI 25/30 (16).

## 1.2. Epidemiologija gojaznosti

Prema podacima SZO, u 2016-oj godini kod više od 1.9 milijardi ljudi na svijetu starijih od 18 godina zabilježen je višak tjelesne mase, dok je 650 miliona bilo gojazno u užem smislu riječi. U 2019. godini, čak 38.2 miliona djece uzrasta do 5 godina bilo je predgojazno ili gojazno, isto važi i za preko 340 miliona djece i adolescenata uzrasta od 5-19 godina. Sve u svemu oko 13% svjetske adultne populacije bilo je gojazno u 2016-oj godini (3). Procenat adultnih osoba muškog pola sa vrijednošću BMI  $\geq 25$  povećan je sa 28.8% u 1980. godini na 36.9% u 2013. godini, dok je za žene taj procenat iznosio 29.8% (1980. god.) i 38% 2013. godine. Povećanje procenta gojaznih uočeno je kako u razvijenim tako i u zemljama u razvoju. Takođe, značajan porast u prevalenci gojaznosti zabilježen je i među djecom i adolescentima u razvijenim zemljama 2013. godine, i to 23.8% među dječacima i 22.6% među djevojčicama. Porast prevalencije prekomjerne tjelesne mase i gojaznosti takođe je uočen među djecom i adolescentima u zemljama u razvoju, koja se u 2013. godini kretala u

rasponu od 8.1% do 12.9% među dječacima i od 8.4% do 13.4% među djevojčicama. Multicentrične studije ukazuju na postojanje sjever-jug gradijenta, sa najvećim procentom gojazne djece u južноеvropskim zemljama (3). Smatra se da je 20% školske djece u Evropi predgojazno, od njih pet jedno je gojazno u užem smislu riječi, sa velikom vjerovatnoćom da već u tom momentu kod takvog djeteta postoji začetak kardiovaskularne bolesti, dijabetesa ili oboljenja jetre (17). Kada je Crna Gora u pitanju, podatke o prevalenci predgojaznosti kao i gojaznosti kod djece uzrasta od 7-12 godina donosi nacionalna studija pod nazivom „Istraživanje gojaznosti i siromaštva kod djece Crne Gore-klinički, patofiziološki i preventivni aspekti“, sprovedena na uzorku od 4097 djece u periodu od 2012-2015 godine. Studijom je utvrđena prevalenca predgojaznosti kod djece koja je iznosila 22.9%, od toga 5.3% gojazno u užem smislu prema IOTF kriterijumu za procjenu nutritivnog statusa. Pored IOTF, prevalenca predgojazne i gojazne djece određivana je i prema SZO (27.0%; od toga gojaznih 10.8%) i CDC (24.5%; od toga gojaznih 9.0%) kriterijumu za procjenu nutritivnog statusa (18).

### **1.3. Uzročni faktori gojaznosti**

Vjeruje se da je 90% slučajeva gojaznosti multifaktorijalnog porijekla, čiju osnovu čini nesklad između energetskog unosa i potrošnje, dok svega 10% ima jasnu izolovanu genetsku ili hormonalnu prirodu (19).

Do sada poznati faktori sredine koji utiču na nastanak gojaznosti jesu prenatalni (placentalna insuficijencija, malnutricija ili pretjerana tjelesna masa majke, dijabetes melitus majke, aktivno i pasivno izlaganje duvanskom dimu u toku trudnoće), postnatalni (rođenje carskim rezom, nedovoljno dojenje u toku prvih šest mjeseci, rane nutritivne navike, traume, infekcije i tumori centralnog nervnog sistema, upotreba antibiotika u prvim mjesecima života) (20, 21), kasnije su to način ishrane, nedovoljna fizička aktivnost kao i kvalitet i dužina spavanja (22), čak i izloženost infekcijama pojedinim sojevima virusa kao što je adenovirus 36 (23). Rođenje carskim rezom kao i rana i prekomjerna upotreba



antibiotika dovodi do izmjene intestinalne mikroflore za koju se smatra da igra u važnu ulogu u regulaciji metabolizma (20).

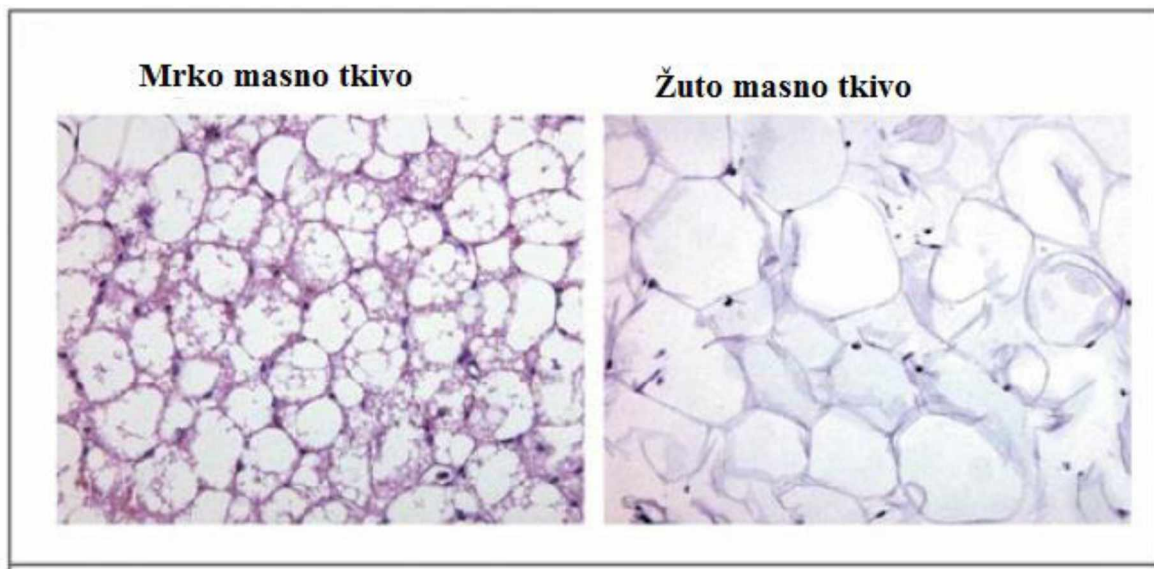
Čini se da je tjelesna masa roditelja najuticajniji nezavisni faktor nastanka gojaznosti kod djece. Djeca sa najmanje jednim gojaznim roditeljem imaju 3-4 puta povećan rizik da i sama postanu gojazna. Ovo se pripisuje djelimično genetskoj predispoziciji, a većim dijelom prehranbenim navikama koje se stiču u porodici kao i sedentarnim navikama koje djeca usvajaju od svojih roditelja (24).

Može se zaključiti da je savremena epidemija gojaznosti u svijetu u okviru populacije najviše nastala kao rezultat promjena u načinu ishrane i sedentarnog načina života (24).

Ulogu u nastanku gojaznosti igra i genetska predispozicija, a tip nasljeđivanja može biti monogeniski (5%) i poligeniski (95%). To znači da je u najvećem broju slučajeva involvirano više gena, čija kompleksna interakcija rezultira gojaznošću (25). Utvrđeno je da polimorfizam različitih gena koji kontrolišu apetit i metabolizam mogu da utiču na nastanak gojaznosti (20). Porodične, kao i studije blizanaca, otkrivaju da procenat heritabilnosti BMI iznosi 40-70% (26). Gojaznost nesumnjivo posjeduje genetsku osnovu, što se najbolje uočava iz studija sprovedenih nad usvojenom djecom; naime, nađeno je da tjelesna masa ove djece više odgovara tjelesnoj masi njihovih bioloških roditelja, nego tjelesnoj masi usvojitelja. Naravno, kalorijski unos van svake sumnje predstavlja permissivni faktor za ostvarenje genetske predispozicije za razvoj gojaznosti (26).

#### 1.4. Patofiziologija gojaznosti

Centralno mjesto u patofiziologiji gojaznosti zauzima adipozno tkivo kod kojeg razlikujemo dvije osnovne vrste - žuto i mrko (Slika 1):

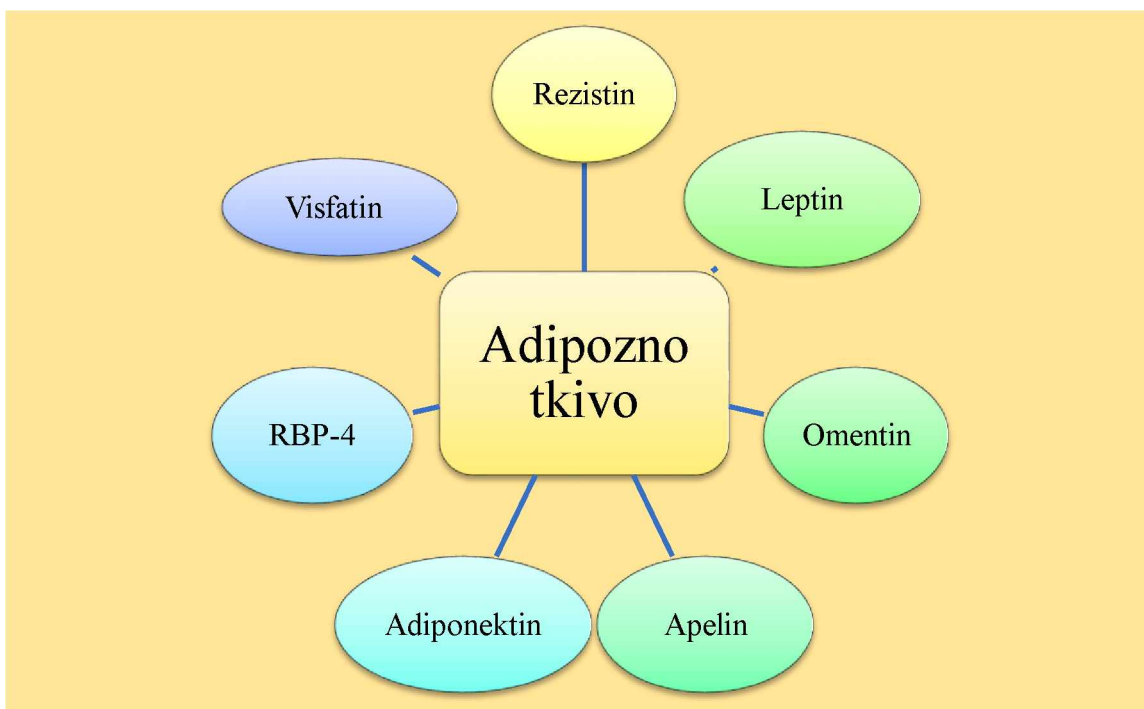


**Slika 1.** Vrste masnog tkiva – histološki (hematoksilin/eozin). Fotografija: van Marken Lichtenbelt i sar. 2009

Do 70-ih godina XX vijeka se smatralo da adipozno tkivo igra ulogu skladišta energije za potrebe ostalih tkiva, kao i ulogu u toplotnoj izolaciji organizma. Danas je, međutim, poznato da adipozno tkivo predstavlja moćan endokrini organ; naime adipociti proizvode peptidne molekule-adipokine, dok matriks proizvodi citokine (12). Ne treba zaboraviti ni ulogu perivaskularnog masnog tkiva, koji predstavlja ključni modulator endotelne funkcije, sekrećući brojne autokrine i parakrine supstance, a koje prilikom svoje ekspanzije uslijed gojaznosti gubi svoju vazoregulatornu ulogu kao posljedica smanjene produkcije vazodilatatornih adipokina, kao i anti-aterogenu ulogu uslijed slabije sinteze adiponektina (27).

Adipozno tkivo sastojeno je od različitih vrsta ćelija kao što su adipociti, fibroblasti, endotelne ćelije, kao i različiti tipovi imunih ćelija (28). Adipociti luče hemijske supstance među kojima su leptin, rezistin, faktor tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6),

proteine komplementa, adipsin, adiponektin, protrombotske agense (inhibitor aktivatora plazminogena-1), metaboličke supstrate (slobodne masne kiseline, glicerol), enzime (lipoproteinska lipaza), apolipoprotein E, aromatazu za sintezu estrogena, retinol-vezujući protein (RBP) i angiotenzinogen (29). Molekuli koje proizvodi adipozno tkivo (adipokini ili adipocitokini) igraju ulogu u regulaciji apetita i energetskeg balansa, osjetljivosti na insulin, angiogeneze, krvnog pritiska, metabolizma masti kao i na održavanje homeostaze glukoze (30) (Slika 2):



**Slika 2.** Neki od adipokina koje proizvodi adipozno tkivo

Funkcija proteina sekretovanih u adipocitima je različita, neki od njih imaju proinflamatornu, neki metaboličku, dok su treći uključeni u proces homeostaze.

Leptin je hormon kojeg proizvodi masno tkivo a koji ima izuzetno važnu ulogu u kontroli homeostaze energije. Leptin se vezuje za svoj specifični receptor (LepR) koji se eksprimira u hipotalamusu (31). Njegovo osnovno djelovanje se sastoji u prepoznavanju negativne energetske ravnoteže odnosno sniženih energetskeg rezervi, što se ogleda u smanjenom lučenju leptina, aktivacijom centra za glad i ponovnim uspostavljanjem energetskeg

balansa. Koncentracija leptina u krvi pokazuje dnevne varijacije, sa najvećom sekrecijom iza ponoći, a najmanjom u prijedodnevnom časovima (32). Glavno mjestvo dejstva leptina u centralnom nervnom sistemu jeste hipotalamus, odnosno centar za osjećaj sitosti i gladi. Pored toga, leptin utiče i na termogenezu, početak puberteta i reproduktivnu funkciju. Lučenje leptina podstiče insulin, a inhibiraju kateholamini, hipoglikemijski kao i neki drugi medikamenti. Sekrecija leptina se povećava prilikom porasta tjelesne mase, pod dejstvom glukoze, insulina, kortizola i nekih citokina, a smanjuje se prilikom gubitka tjelesne mase, gladovanja, izloženosti hladnoći i dr. (32). Najnovija istraživanja pokazala su da hiperleptinemija odnosno rezistencija na leptin mogu značajno da utiču na strukturu i funkciju vaskularnog endotela, predstavljajući na taj način jednu od veza između gojaznosti i bolesti kardiovaskularnog sistema, već u pedijatrijskoj populaciji (33).

Još jedan važan adipokin koji je povezan sa patofiziologijom gojaznosti jeste rezistin. Radi se o hormonu proteinske strukture koji se stvara u makrofagima i masnom tkivu gdje i ostvaruje jedan dio svog efekta, dok drugi ostvaruje u jetri i mišićnom tkivu. Otkriće rezistina 2001. godine predstavljalo je veliki korak u objašnjenju bliske veze između gojaznosti i dijabetesa tipa 2 (29). Epidemiološke i genetske studije su pokazale da su povišeni nivoi rezistina u krvi povezani sa većim rizikom od razvoja insulinske rezistencije, dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih oboljenja. Rezistin posreduje u patogenezi ateroskleroze na način što uzrokuje endotelnu disfunkciju, proliferaciju glatkih mišićnih ćelija, formiranje pjenastih ćelija kao i inflamaciju lokalizovanu u arterijskom zidu uopšte. Imajući u vidu navedeno, u nekim studijama, rezistin se pokazao kao prediktivni faktor za nastanak nepovoljnog kliničkog ishoda kod adultnih pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima. Takođe, utvrđena je povezanost povišene koncentracije rezistina i arterijske hipertenzije (34). Sa druge strane, smanjenje BMI, procenta tjelesne, a naročito visceralne masti, pad nivoa glukoze i insulina u krvi prilikom gubitka tjelesne mase, praćene su proporcionalnim smanjenjem nivoa rezistina u krvi (29). Istraživanja su pokazala udruženost povišenih koncentracija rezistina u krvi sa suficitom u tjelesnoj masi i u dječijem uzrastu (35).

Adiponektin je citokin kojeg sekretuju adipociti i koji djeluje inhibitorno na preadipocitnu diferencijaciju, time upravljajući rastom masnog tkiva (32, 36). Adiponektin je poznat kao činilac koji pozitivno utiče na regulaciju nivoa glukoze u krvi, metabolizam lipida, kao i na insulinsku osjetljivost. Budući da posjeduje antioksidantne i antiinflamatorne efekte, za razliku od većine drugih adipokina, adiponektin pokazuje negativnu korelaciju sa gojaznošću i protektivni efekat u odnosu na istu (37). Ustanovljeno je da sa uvećanjem masnog tkiva dolazi i do smanjene produkcije adiponektina, i obrnuto - gubitak tjelesne mase praćen je porastom serumske koncentracije adiponektina (36). Istraživanja su pokazala da mali nivo adiponektina u krvi imaju gojazni i pacijenti oboljeli od dijabetesa tipa 2 kao i osobe sa metaboličkim sindromom (36, 37). Koncentracije adiponektina su veće kod žena nego kod muškaraca, zbog proporcionalno veće količine masnog tkiva koje žene posjeduju (32). Neke studije pokazale su da je koncentracija adiponektina u krvi direktno proporcionalna koncentraciji HDL-holesterola, apolipoproteina A1, kao i da je obrnuto proporcionalna koncentraciji leptina i insulina u krvi, čime je potvrđena veza između između deficijencije adiponektina koja se viđa u gojaznosti, rezistencije na insulin, kao i dislipidemije (32, 36).

Faktor tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) je citokin sekretovan od strane adipocita i makrofaga tokom akutnog i hroničnog zapaljenja ali i kancerogeneze. Integritet metaboličkih i imunoloških procesa koji su od fundamentalnog značaja za održanje života, može se upravo vidjeti na primjeru ovog citokina. Naime, masno tkivo je, kao što je već prethodno bilo riječi o tome, metabolički aktivno, i u slučaju njegovog suficita, može da postane ishodište procesa inflamacije niskog stepena. Sa druge strane, inflamatorni proces igra jednu od ključnih uloga u patogenezi ne samo gojaznosti, već i pridruženih oboljenja poput insulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2 (38). Mogući mehanizam kojim TNF- $\alpha$  utiče na nastanak insulinske rezistencije jeste uticaj na smanjenje fosforilacije insulinskih receptora, i smanjenje ekspresije gena za insulin-senzitivni transporter glukoze GLUT-4, koji su odgovorni za signalnu funkciju insulina (38). Takođe, TNF- $\alpha$  povećava lipolizu i oslobađanje slobodnih masnih kiselina, što samo po sebi može da izazove insulinsku rezistenciju (29). Međutim, da stvari nisu sasvim jasne kada je u pitanju povezanost TNF- $\alpha$

i gojaznosti pokazuje i najnovija britanska meta studija koja se bavila sumiranjem rezultata uticaja primjene inhibitora TNF- $\alpha$  na tjelesnu masu ispitanika. Naime, jednim brojem istraživanja pokazano je da je došlo do značajnog povećanja tjelesne mase kod pacijenata kod kojih je vršena primjena inhibitora TNF- $\alpha$ . Jedno od ponuđenih objašnjenja jeste da ovaj citokin potencijalno može da stimuliše centar za glad u hipotalamusu ali i mogućnost ubrzavanja kataboličkih procesa u perifernim tkivima, što otvara sasvim nove i malo poznate aspekte povezanosti TNF- $\alpha$  sa poremećajima nutritivnog statusa tipa gojaznosti (39).

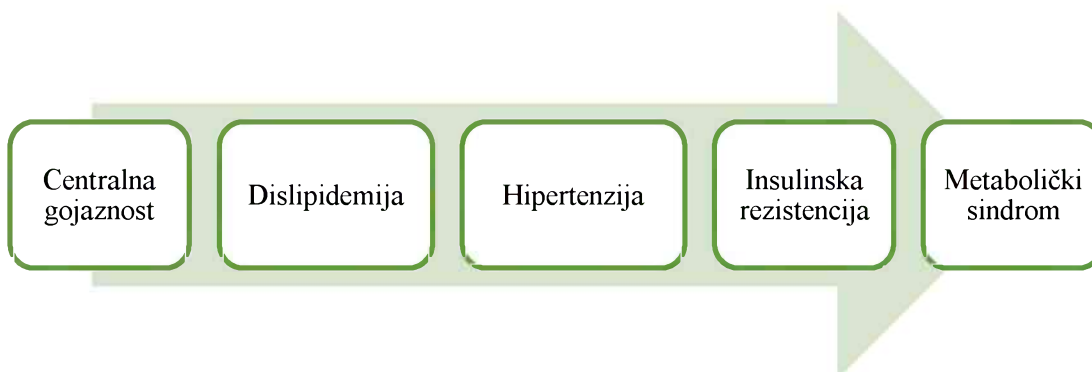
Interleukin-6 (IL-6) je cirkulišući multifunkcionalni citokin kojeg proizvode brojne ćelije kao što su fibroblasti, endotelne ćelije, monociti odnosno makrofagi, T ćelije, različite tumorske ćelije ali i adipociti. Interleukin-6 smanjuje aktivnost lipoproteinske lipaze u masnom tkivu, što dovodi do slabijeg uklanjanja triglicerida iz cirkulacije i njihove pojačane sinteze u jetri. Utvrđeno je da su koncentracije IL-6 u krvi, kao i u masnom tkivu u pozitivnoj korelaciji sa BMI (32, 36). Pored toga, studije su pokazale da osobe sa povišenom serumskom koncentracijom IL-6 mogu da budu u povećanom riziku od razvoja insulinske rezistencije, dijabetesa tipa 2 ali i abnormalnosti u koncentraciji serumskih lipida (40).

Grelin je hormon koji nije proizvod sekrecije adipocita, ali koji je od velikog značaja kada je u pitanju regulacija sitosti i gladi a samim tim i energetskog metabolizma, te je opisan u ovom poglavlju. Grelin je gastrointestinalni hormon kojeg najvećim dijelom sekretuju ćelije koje oblažu fundus želuca i Y ćelije pankreasa koje stimulišu glad (41). Manjim dijelom sekretuju ga i mukoza duodenuma i jejunuma, kao i pituitarna žlijezda (42). Grelin predstavlja najjači poznati oreksigeni molekul. Nivo serumskog grelina raste prije, a pada nakon unosa hrane. Stimulacijom apetita, grelin dovodi do povećanog unosa hrane, a time potencijalno i gojaznosti. Prilikom gubitka tjelesne mase, serumski nivo grelina raste, dok je kod gojaznih serumski nivo grelina značajno niži, suprotno kretanju serumskog nivoa leptina. Drugim riječima, nivo grelina stoji u negativnoj korelaciji sa indeksom tjelesne mase, za razliku od leptina koji stoji u pozitivnoj korelaciji sa BMI (41).

Adipokini i njihova uloga u patofiziologiji gojaznosti i dalje ne prestaju da intrigiraju naučni svijet. U pokušaju razumijevanja biološke uloge masnog tkiva i njene kliničke povezanosti sa poremećajima metabolizma kod djece i odraslih, u protekloj deceniji identifikovana je čitava paleta novih adipokina, od kojih se neki poput visfatina, hemerina, apelina, i semaforina 3 C dovode u vezu sa patofiziologijom gojaznosti kao i dijabetesom tipa 2 (43).

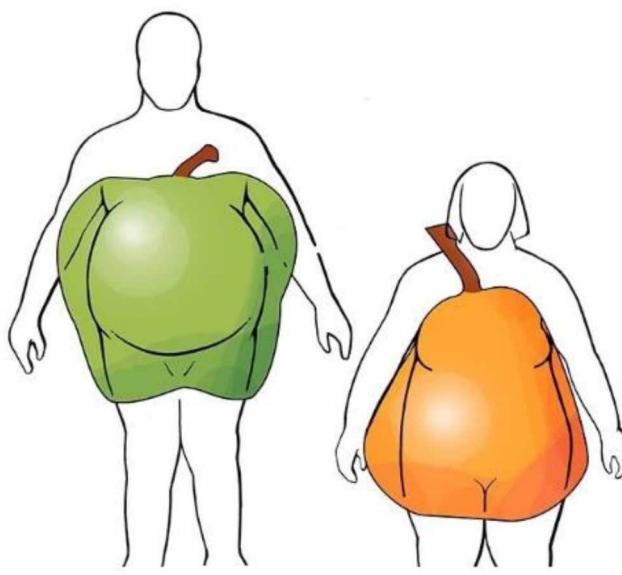
Ekspanzija adipoznog tkiva u gojaznosti može da bude uzrokovana hipertrofijom (uvećanjem zapremine adipocita) i/ili hiperplazijom (uvećanjem broja adipocita). Hipertrofija i hiperplazija adipocita regulisana je kako genetskim tako i faktorima sredine (44). Pri vrijednostima BMI > 35.5 povećava se i broj i volumen adipocita. Pošto se volumen adipocita ne može beskonačno povećavati, to će pri hronično povećanom energetsom unosu, u trenutku kada adipociti dostignu kritičnu veličinu, ponovo otpočeti proces diferencijacije preadipocita. Inače masno tkivo obiluje prethodnicima zrelih adipocita, kao potencijalnim rezervoarom za ponovno otpočinjanje procesa diferencijacije (45). Kod ljudi subkutano masno tkivo počinje da se razvija tokom 14-24 nedelje gestacije, prije 28. nedelje najveći dio depoa masti već je formiran. Tokom prve godine života dolazi do povećanja broja i veličine adipocita, da bi taj proces mirovao do perioda adolescencije kada dolazi do ponovnog uvećanja masnog tkiva (44).

Hiperplazija i hipertrofija adipoznog tkiva predstavljaju patofiziološki supstrat za nastanak metaboličkog sindroma, čije su osnovne odlike: insulinska rezistencija, aterogena dislipidemija, i endotelna disfunkcija (30), koji su preteča kliničkog ispoljavanja dijabetesa melitusa tipa 2, hipertenzije, kardio i cerebro-vaskularnih oboljenja (12). Prema savremenim shvatanjima, kompleks metaboličkog sindroma uključuje: insulinsku rezistenciju i hiperinsulinemiju, abdominalno-visceralnu gojaznost, primarnu arterijsku hipertenziju, narušenu toleranciju prema glukozu ili dijabetes melitus-u tipa 2, dislipidemiju, hiperurikemiju, promjene hemostaze pretrombotičke prirode, kao i ranu aterosklerozu (46) (Slika 3):



**Slika 3:** Komponente metaboličkog sindroma

Istraživanja pokazuju da pored ukupne količine adipoznog tkiva u organizmu, veoma važnu ulogu igra i njegov raspored; tako razlikujemo centralni (androidni/»jabuka«), i periferni (ginoidni/»kruška«) tip gojaznosti, o čemu je bilo riječi (Slika 4):



**Slika 4.** Tipovi distribucije masnog tkiva Izvor: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/metabolic-syndrome/symptoms-causes/syc-20351916>

Centralni tip gojaznosti, sa abdominalnom distribucijom adipoznog tkiva je daleko češće povezan sa pratećim komorbiditetima u odnosu na periferni tip, gdje je adipozno tkivo pretežno glutealno raspoređeno (19).



#### 1.4.1. Gojaznost i poremećaj metabolizma ugljenih hidrata i lipida

Epidemija gojaznosti u dječijoj populaciji rezultovala je porastom incidence i prevalence sekundarne kombinovane dislipidemije, koju karakteriše povećanje serumskih triglicerida i koncentracije LDL (lipoprotein niske gustine) holesterolske frakcije, uz istovremenu redukciju koncentracije HDL-holesterola u serumu (47). Ovakav lipidni profil se objašnjava povećanim prlivom supstrata za sintezu triglicerida u jetri (uslijed pojačanog priliva ugljenih hidrata), smanjenom aktivnošću lipoproteinske lipaze u mišićima, a povećanjem aktivnosti iste u masnom tkivu, povećanjem transporta i sinteze holesterola (1). Postoji bliska korelacija između dislipidemije i abdominalne gojaznosti. Visceralno adipozno tkivo direktno doprinosi hipertrigliceridemiji zahvaljujući dopremanju slobodnih masnih kiselina u jetru (47). U Tabeli 3 date su preporuke za lipidni status kao i identifikaciju djece i adolescenata u visokom riziku za razvoj kardiovaskularnih bolesti (48):

**Tabela 3.** Granične i rizične vrijednosti lipida u serumu kod djece

Lipidi u serumu	Granične vrijednosti	Povišene vrijednosti
Ukupni holesterol	> 4.40 mmol/l	> 5.17 mmol/l
LDL-holesterol	> 2.85 mmol/l	> 3.36 mmol/l
Trigliceridi	> 1.7 mmol/l	> 1.7 mmol/l
HDL-holesterol	< 0.90 mmol/l	

Kod gojaznih osoba se uspostavlja kompenzatorna hiperinsulinemija zbog smanjenog utroška glukoze u ciljnim ćelijama perifernog tkiva, pri čemu različiti cirkulišući peptidi adipocitnog porijekla modifikuju dejstvo insulina (TNF- $\alpha$ , IL-6, RBP-4, adiponektin, rezistin itd.). Hiperinsulinemija vremenom dovodi do iscrpljivanja beta-ćelija pankreasnih ostrvaca i do poremećene tolerancije ugljenih hidrata i manifestne šećerne bolesti u daljem toku (1). Jedan od načina utvrđivanja insulinske rezistencije kod odraslih jeste određivanjem tzv. HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment) indeksa insulinske rezestencije. HOMA-IR procjenjuje stanje funkcije postojećih beta ćelija i insulinske

senzitivnosti kao procenat u odnosu na normalnu referentnu populaciju. Vrijednost indeksa se računa putem formule:  $\text{glukoza natašte (mmol/L)} \times \text{bazalni insulin (mU/L)} / 22.5$ . Opšte prihvaćena granična vrijednost HOMA-IR za odrasle iznosi 2.5, dok za dječiji uzrast i dalje ne postoji usaglašeno naučno mišljenje (49).

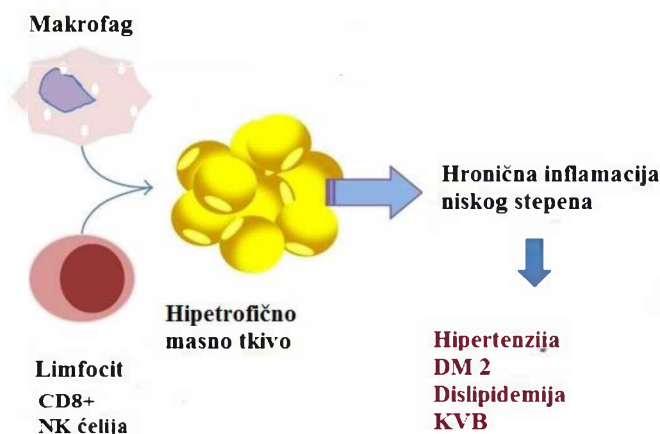
Jedan broja istraživača predlaže uključivanje ispitivanja aktivnosti enzima jetre, tačnije serumske aktivnosti alanin-aminotransferaze (ALT) kao jednog od važnih markera metaboličkog sindroma (50). Studije sprovedene kod mladih gojaznih ljudi utvrdile su da povišena serumska aktivnost ALT u djetinjstvu pozitivno korelira sa bolestima kardiovaskularnog sistema u odraslom dobu (51). Serumska aktivnost ALT korelira sa intrahepatičkim nivoom lipida, insulinskom rezistencijom, kao i drugim komponentama metaboličkog sindroma u toku djetinjstva. Osobe sa povišenom enzimskom aktivnošću ALT su skloniji dislipidemiji, hipertenziji kao i šećernoj bolesti u odnosu na individue slične tjelesne mase bez porasta serumske ALT aktivnosti, čak i tokom perioda adolescencije. Kao rezultat svega ovoga, postoji povećan mortalitet od kardiovaskularnih bolesti, i to znatno više nego od nealkoholne steatoze jetre kod subjekata sa registrovanim porastom serumske ALT aktivnosti (50,51). Neki istraživači čak tvrde da nealkoholna steatoza jetre, koja često prethodi razvoju metaboličkog sindroma, može da bude moćniji prediktor kardiovaskularnih bolesti od same gojaznosti. Prema nekim istraživačima, serumska aktivnost ALT može da posluži kao prediktor kardiovaskularnog rizika i njegovih činilaca poput centralne gojaznosti, arterijske hipertenzije, dislipidemije i insulinske rezistencije. Budući da se serumska aktivnost ALT razlikuje među rasama i polovima, od velikog značaja je služiti se nacionalnim referentnim tablicama, kako bi se precizno analizirali različiti metabolički profili povezani sa kardiovaskularnim bolestima (50).

#### **1.4.2. Gojaznost i inflamacija**

Izmijenjena ekspresija adipokina udružena sa gojaznošću dovodi do indukcije hronične sistemske inflamacije niskog stepena i dislipidemije koje udružene mogu da dovedu do ubrzanе i rane ateroskleroze (52). Uslijed faktora koji dovode do gojaznosti, dolazi do

akumulacije lipida u adipocitima, koji predstavljaju okidač za nastanak ćelijskog stresa i aktivacije inflamatornog odgovora odnosno pojačane produkcije proinflammatoryh molekula kao što su TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin i rezistin, zatim hemokina kao što je monocitni hemoatraktni protein-1 (MCP-1) kao i drugih proaterogenih medijatora poput inhibitora aktivacije plazminogena (PAI-1). Endotelni adhezivni molekuli privlače inflamatorne ćelije u pravcu adipoznog tkiva. Prisutni monociti diferenciraju se u makrofage koji dodatno pojačavaju inflamatorni odgovor i sami proizvode inflamatorne citokine i hemokine (27). Ovi makrofagi, u sklopu masnog tkiva fagocitiraju kapljice masti kao i apoptotične adipocite koji prskaju usred pretjerane akumulacije lipida, oslobađajući na taj način reaktivne kiseonične molekule produbljujući stanje ćelijskog stresa (53). Sve više dokaza koji potiču sa animalnih modela ukazuju na to da je patogeneza gojaznosti kao i metabolička disfunkcija u vezi sa njom povezana sa razvojem sistemske inflamacije niskog stepena. Epidemiološke studije pokazale su povezanost između metaboličkih bolesti udruženih sa gojaznošću i hronične inflamacije niskog stepena. Uvećanje mase adipoznog tkiva povezano je sa povećanjem serumskog nivoa proinflammatoryh markera C-reaktivnog proteina (CRP) (54). U jetri otpočinje pojačana produkcija CRP u cilju amplifikacije pro-inflamatornog efekta citokina (53). Pored toga visoke vrijednosti CRP imaju prediktivni značaj kada je u pitanju razvoj dijabetesa melitusa tipa 2, (54) dok su pojedine studije utvrdile korelaciju CRP sa povišenom vrijednošću krvnog pritiska kod gojazne djece (55). Osim toga, utvrđeno je da su različiti tipovi imunih ćelija poput makrofaga, CD8<sup>+</sup> limfocita u adipoznom tkivu jasno umiješani u regulaciju inflamacije u samom masnom tkivu kao i razvoj insulinske rezistencije (28). Takođe, brojne studije pokazale su da povećana sekrecija proinflammatoryh adipokina RBP-4 od strane hipertrofičnog adipoznog tkiva može da dovede do pojave insulinske rezistencije (56).

Udruženost gojaznosti, inflamacije i kardiometaboličkih komorbiditeta shematski su prikazane na slici 5:



**Slika 5:** Povezanost gojaznosti, inflamacije i kardiometaboličkih komorbiditeta Izvor: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/136584/fig1/>

Iz navedenog slijedi da brojni mehanizmi mogu da doprinesu razvoju komorbiditeta kod gojaznih osoba čak i u prve dvije decenije života, između ostalog to su disregulacija proinflamatornog odgovora u tkivima poput mišića ili jetre, abnormalna produkcija adipokina kao i oksidativni stres (57).

#### 1.4.3. Gojaznost i oksidativni stres

Reaktivna kiseonična jedinjenja obuhvataju superoksid ( $O_2^{\cdot-}$ ), vodonik peroksid ( $H_2O_2$ ), hipohlorit ( $ClO^-$ ), hidroksilni radikal ( $OH^{\cdot}$ ). U niskim koncentracijama ova jedinjenja ispoljavaju korisne biološke efekte poput imunološki posredovane borbe protiv patogenih mikroorganizama kao i unutarćelijske signalizacije. U visokim koncentracijama ova izuzetno reaktivna jedinjenja mogu da djeluju nepovoljno na molekule deoksiribonukleinske kiseline (DNK), lipide i proteine, i na taj način da dovedu do oštećenja ćelije ili ćelijske smrti (58). U procjeni integriteta funkcije svih prisutnih antioksidanasa u plazmi izuzetno koristan marker predstavlja ukupni antioksidativni status (TAS), dok se od pojedinačnih markera mogu određivati retinol, karotenoidi, vitamini E i C, glutation, mokraćna kiselina, minerali, naročito cink i selen, kao i različiti

antioksidativni enzimi. Pomenuti markeri imaju dokazanu prediktivnu ulogu kada je u pitanju razvoj kardiovaskularnih bolesti kod predgojaznih i gojaznih ljudi (58).

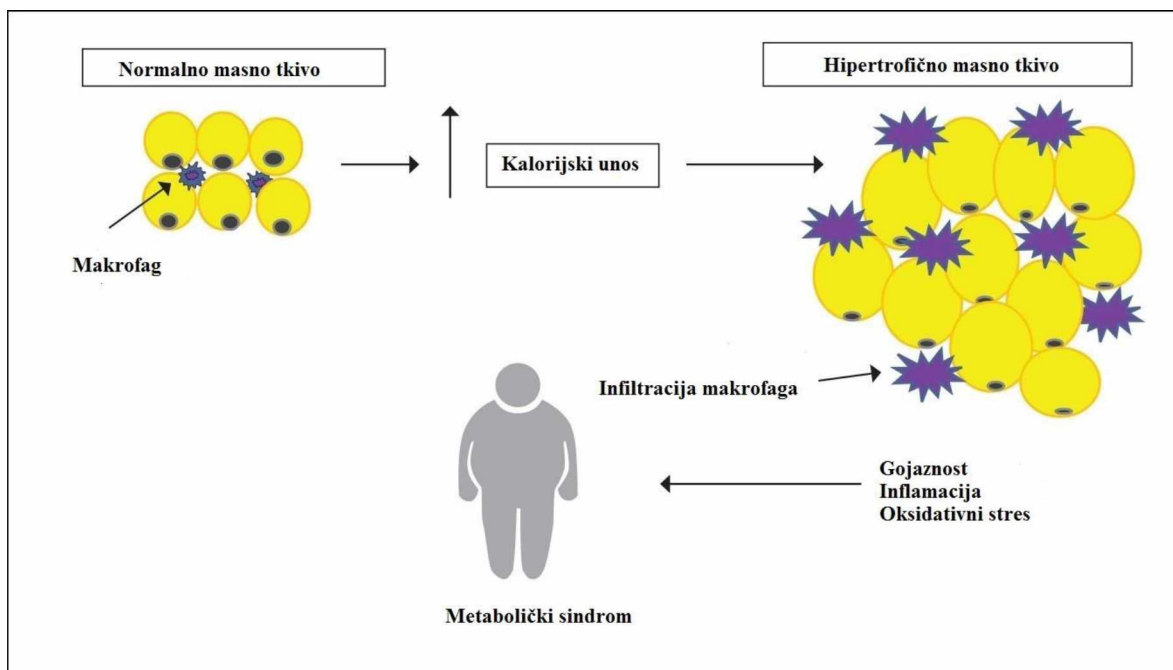
Kada je u pitanju gojaznost, važnu stavku predstavlja i njena povezanost sa nastankom sistemskog oksidativnog stresa, kojem se u naučnim krugovima poklanja sve više pažnje (59). Naime, za oksidativni stres je nedvosmisleno utvrđeno da igra veoma značajnu ulogu u patogenezi različitih oboljenja. Brojne studije ukazuju na to da upravo gojaznost može da bude promotor nastanka i razvoja oksidativnog stresa u organizmu, čak i kod mlađih osoba u čijoj krvi može da se detektuje povišena koncentracija oksidisanih LDL (ox-LDL) čestica (52, 58). Povećana produkcija slobodnih radikala u masnom tkivu zbog povećane aktivnosti nikotinamid-dinukleotid-fosfataze i smanjenje antioksidantne enzimske aktivnosti prouzrokuje neregulisanu lokalnu produkciju adipokina kao što su PAI-1, TNF- $\alpha$ , rezistin, leptin i adiponektin. Povećanje parametara oksidativnog stresa u krvi može da dovede do oštećenja brojnih organa, kao i do razvoja insulinske rezistencije kod gojaznih subjekata, praćeno slabijim oslobađanjem insulina iz beta-ćelija pankrasa, disfunkcijom endotela i posljedične ateromatozne izmjene vaskularnog zida (52). U dječijem uzrastu, biomarkeri oksidativnog stresa pozitivno koreliraju sa pokazateljima oštećenja endotelne funkcije i proinflamatornim markerima kod gojaznih sa nekim razlikama uočenim između prepubertetske i pubertetske djece (60).

Utvrđena je pozitivna korelacija između oksidativnog stresa i markera inflamacije, hiperglikemije i dislipidemije. Kod mladih osoba sa predgojaznošću ili gojaznošću markeri oksidativnog stresa pozitivno koreliraju sa centralnom distribucijom masnog tkiva, trigliceridemijom, insulinemijom, dok negativno koreliraju sa HDL-holesterolom, ukazujući na povišen rizik od nastanka metaboličkog sindroma u ovoj populaciji. Kod gojazne djece i adolescenata, naročito onih sa centralnim tipom gojaznosti opisana je deficijencija minerala poput selen i cinka, koja umanjuje antioksidativnu zaštitu, dok je kod morbidno gojaznih subjekata uočen deficit magnezijuma i gvožđa. Nizak nivo antioksidanata uočen je kod gojaznih ispitanika širom Evrope, Amerike itd. (58).

Kada adipociti dostignu suprafiziološki limit i postanu nefunkcionalni u smislu depoa energije, nastupa lipotoksičnost. Masnoće se neadekvatno nakupljaju oko srčanog mišića, u

jetri, pankreasu, skeletnoj muskulaturi, gdje postaju okidač za disfunkciju navedenih organa. Unutarćelijski trigliceridi usporavaju brzinu mitohondrijalne oksidativne fosforilacije i uzrokuje tzv. "curenje" elektrona i oslobađanje slobodnih radikala sa svim svojim posljedicama (58).

Teme oksidativni stres i ateroskleroza usko su povezane; oksidativni stres se identifikuje preko procesa ateroskleroze, čiji je rani stadijum endotelna disfunkcija. Sa napredovanjem procesa ateroskleroze, dolazi do produkcije velike količine slobodnih radikala koji dalje podstiču aterogenezu (52). Brojni citokini, kao što su TNF- $\alpha$ , interleukini (IL-1, IL-6), angiotenzin II, igraju značajnu ulogu u intracelularnoj produkciji slobodnih radikala. Visoke koncentracije LDL čestica, posebno oksidativne forme (ox-LDL), izazivaju dodatnu produkciju slobodnih radikala (52). Eksperimentalna istraživanja ukazuju na to da IGF-1 kod odraslih posjeduje antioksidantna, antiinflamatorna svojstva, kao i da utiče na povećanje stabilnosti ali i na redukciju aterosklerotskog plaka kod odraslih. Međutim, kada je u pitanju dječija dob, ne postoji dovoljan broj studija koji bi sa sigurnošću utvrdio tačnu povezanost IGF-1 sa razvojem rane, subkliničke ateroskleroze, koja se može vidjeti kod gojazne djece (61, 62). Takođe, pokazalo se da mokraćna kiselina može da posjeduje značajna protektivna antioksidativna svojstva kod gojaznih subjekata (63). Uloga oksidativnog stresa na razvoj hipertenzije kod gojazne djece opisana je u nekim studijama, mada u velikom broju istraživanja ta asocijacija nije dovoljno razjašnjena (55). Kompleksna povezanost hipertrofičnog masnog tkiva inflamacije i oksidativnog stresa prikazana je na slici 6:



**Slika 6.** Povezanost hipertrofičnog masnog tkiva, inflamacije i oksidativnog stresa

Shema: Yao L i sar. 2014; Francisqueti FV i sar. 2015;

Brojne epidemiološke studije potvrdile su povezanost hiperurikemije, gojaznosti i komponenti metaboličkog sindroma (64, 65). Smatra se da hiperinsulinemija kao čest pratilac gojaznosti, dovodi do povišene reapsorpcije mokraćne kiseline na nivou renalnih tubula. Opisana je dualna uloga mokraćne kiseline u smislu i prooksidantnog i antioksidantnog dejstva, u zavisnosti od različitih okolnosti. Neke studije sugerišu antioksidativna svojstva mokraćne kiseline kao moćne zaštite od ćelijskog oštećenja nastalog posredstvom slobodnih radikala u stanju povišenog oksidativnog stresa kod gojaznih subjekata. Imajući u vidu gore navedene činjenice, sve je veći broj studija koje predlažu upravo mokraćnu kiselinu kao prediktivni činitelj za razvoj gojaznosti, metaboličkog sindroma i šećerne bolesti (64, 65).

#### **1.4.4. Uloga oligoelemenata cinka i bakra u gojaznosti**

Porast interesovanja za oligoelemente i njihov uticaj na patogenezu gojaznosti naročito je porastao u poslednje dvije decenije. Elementi u tragu ili oligoelementi predstavljaju esencijalne nutrijente koji posjeduju regulatornu, imunološku i antioksidativnu funkciju budući da čine ključne komponente ili kofaktore enzima koji regulišu brojne metaboličke procese (66). Do danas, mali broj studija se bavio pitanjem povezanosti elemenata u tragu bakra i cinka i dječije gojaznosti a posebno njenih komplikacija (67). Oligoelementi su uključeni u produkciju protektivnih činilaca usmjerenih protiv inflamacije i peroksidacije koji predstavljaju ključne faktore za razvoj metaboličkih komplikacija gojaznosti, arterijske hipertenzije, dislipidemije, insulinske rezistencije ili dijabetes melitusa. Zbog navedenih činjenica istraživanje oligoelemenata i alteracije njihovih serumskih koncentracija predstavlja zanimljivo područje koje može da rasvijetli njihovu ulogu u patogenezi gojaznosti i udruženih metaboličkih bolesti (66).

Cink (Zn) je esencijalni konstituent nekoliko enzimskih sistema, uključujući i one koji učestvuju u sintezi proteina i nukleinskih kiselina (68). Predstavlja element u tragu od velikog značaja za određene metaboličke puteve budući da je kofaktor različitih enzima u metabolizmu ugljenih hidrata, proteina i lipida. Takođe je efikasan kao antioksidans (69). Za cink se pretpostavlja da bi mogao da igra važnu ulogu u regulaciji apetita i osjećaja sitosti, što predstavlja samo jednu od ispitanih uloga cinka u patogenezi gojaznosti. Kod gojaznih osoba uočena je deficijencija cinka, i to već u dječijem uzrastu (66, 70) koja, pored ostalog može da igra ulogu u razvoju inflamacije (71). Studije su takođe pokazale da cink igra važnu ulogu u homeostazi glukoze, uočeno je da serumski nivo cinka obrnuto korelira sa glikemijom i insulinemijom (71). Cink igra glavnu ulogu u stabilizaciji insulinskih heksamera i skladištenju hormona u pankreasu (69). Opisana je takođe asocijacija cink alfa 2 glikoproteina potkožnog masnog tkiva sa insulinskom senzitivnošću u smislu inverzne korelacije. Na eksperimentalnom modelu miša uočeno je da ubrizgavanje ovog glikoproteina koji pokazuje funkcionalnu sličnost sa adiponektinom, dovodi do mobilizacije lipida i povećanja insulinske osjetljivosti (72). Takođe je utvrđeno da je je niska koncentracija cink alfa 2 glikoproteina u vezi sa niskom serumskom koncentracijom

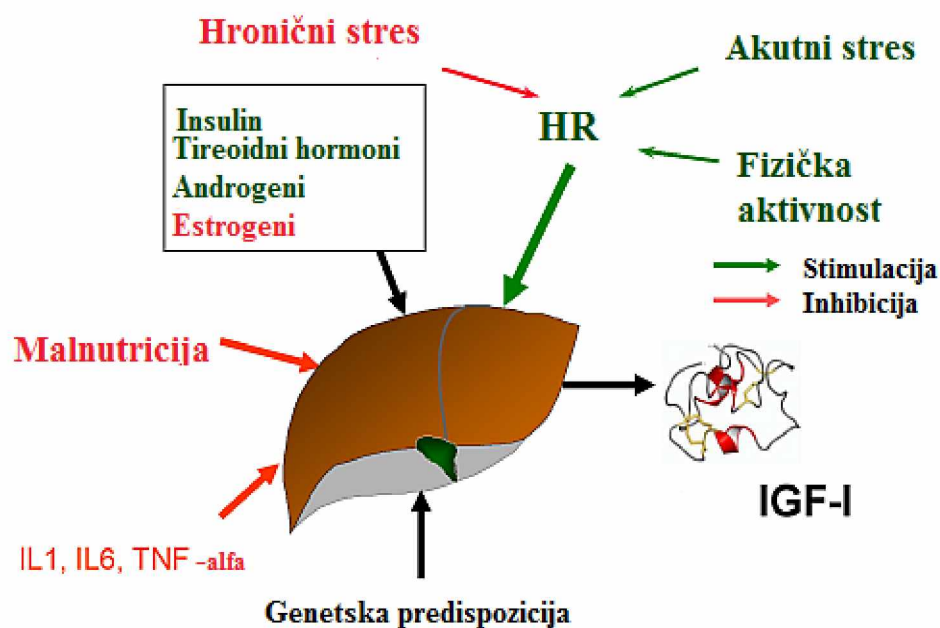


adiponektina, kao i povišenom koncentracijom leptina. Neke studije sugerišu mogućnost da leptinska rezistencija nastaje jednim dijelom kao posljedica deficijencije cinka (66).

Bakar (Cu) predstavlja, između ostalog, komponentu antioksidativnih enzima čija je uloga da zaštite organizam od dejstva slobodnih radikala, koji igraju značajnu ulogu u etiopatogenezi kardiometaboličkih komplikacija gojaznosti (66). Porast interesovanja za bakar od strane stručne javnosti naročito je izražen od onog trenutka kada se uočilo da porast ili pad serumske koncentracije bakra može da bude povezano za različitim metaboličkim nepravilnostima. Na modelu miša pokazano je da deficijencija bakra stoji u vezi sa hipertenzijom, steatozom jetre i insulinskom rezistencijom, kao i povećanim proinflamatornim odgovorom (73). Neravnoteža u metabolizmu bakra može da bude okidač za nastanak hiperholesterolemije, hipertrigliceridemije i pojačane oksidacije lipoproteina (66, 69, 73). Neke studije pokazale su povišenu koncentraciju serumskog bakra kod gojazne djece (66) kao i povećanu enzimsku aktivnost Cu–Zn superoksid dismutaze, čija je fiziološka uloga u neutralizaciji oksidativnog stresa a koja predstavlja sponu između bakra i antioksidativne zaštite organizma (73).

#### **1.4.5. Gojaznost i insulinu-sličan faktor rasta (IGF-1)**

Iako najpoznatiji po svom učinku na rast i razvoj tkiva i organa, IGF-1 i IGF-osovina imaju i brojne druge dokazane uloge (7). Naime, poznato je da su serumske koncentracije IGF-1 izmijenjene u gojaznosti, kao i da su povezane sa narušenom homeostazom ugljenih hidrata i masti, hiperinsulinemijom i insulinskom rezistencijom, ali je manje poznato na koji način. Prema nekim istraživanjima, nivo IGF-1 je povišen u serumu gojaznih osoba, imajući u vidu efekat hiperinsulinemije kao čestog pratioca gojaznosti, na sintezu i biološku aktivnost IGF-1 (74). Takođe, neke studije su pokazale da su visoke serumske vrijednosti IGF-1 u ranom djetinjstvu povezane sa gojaznošću u kasnijem periodu života (75). Međutim imajući u vidu složene odnose između IGF-osovine, ishrane i rasta u toku djetinjstva, tačan način međusobne povezanosti IGF-1 i gojaznosti u dječijem uzrastu ostaje nedovoljno jasan. Kod odraslih, sekrecija IGF-1 zavisi od brojnih endogenih i egzogenih faktora, što zapravo i komplikuje ispitivanje povezanosti IGF-1 gojaznosti i komorbiditeta (Slika 7)



**Slika 7.** Faktori koji utiču na sekreciju hormona rasta i IGF-1 kod odraslih

Shema: Werner F. Blum. IGF-1 workshop Aschau, 2014.

Nasuprot ovim tezama, rezultati nekih studija ukazuju da je znatan broj faktora rizika koji se tradicionalno dovode u vezu sa kardiovaskularnim oboljenjima, kao što su gojaznost, dislipidemija, insulinska rezistencija, povišeni serumski markeri inflamacije (CRP), povišen odnos struk-kuk kao i hipertenzija, povezan sa niskom serumskom koncentracijom IGF-1 (76, 77, 78). Štaviše, opisani su pozitivni efekti primjene hormona rasta (koji stimuliraju produkciju IGF-1 od strane jetre ali i drugih tkiva) kod pacijenata sa centralnom gojaznošću na metabolizam ugljenih hidrata i masti (79). Pored gore opisanog, IGF-1 može da doprinese razvoju gojaznosti imajuću vidu i njegovu ulogu u inhibiciji ćelijske apoptoze i ćelijskoj proliferaciji. Prema jednom broju istraživanja, ove osobine IGF-1 bi jednim dijelom mogle predstavljati sponu između gojaznosti i kancerogeneze (5). Istraživanja takođe ukazuju na mogući anti-inflamatorni, antioksidativni i citoprotektivni efekat IGF-1. Naime, povišene serumske koncentracije IGF-1 utiču na smanjenje proinflamatornih

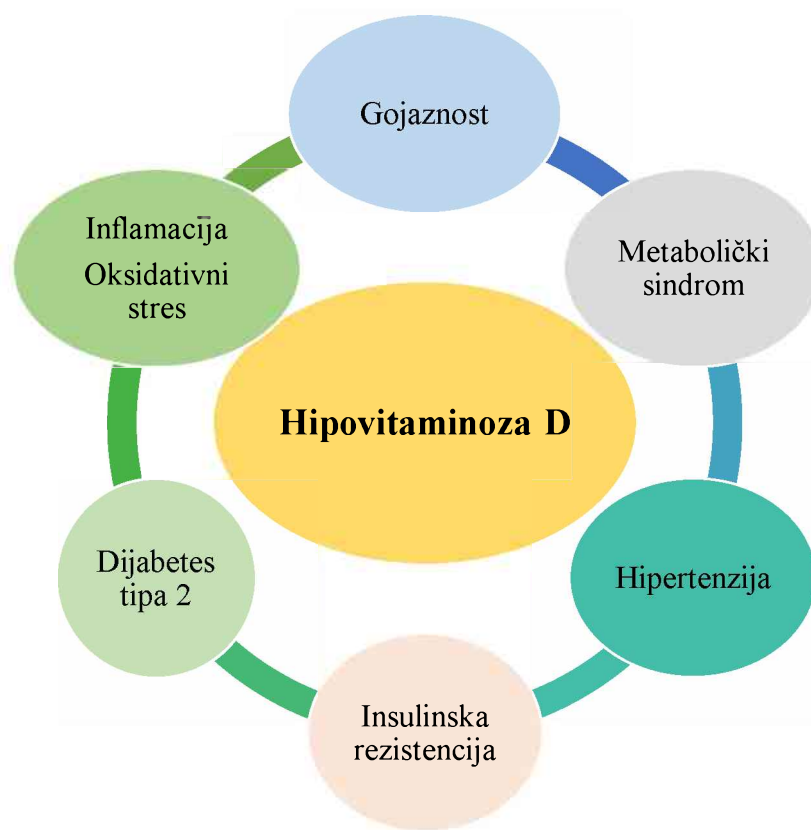
citokina kao i oksidativnog stresa uopšte, na taj način smanjujući i vaskularni inflamatorni odgovor i usporavajući progresiju aterosklerotskog plaka (80, 81, 82). Međutim, i ova teorija je pronašla svoje oponente, te tako ima dokaza da suprafiziološki nivoi IGF-1 imaju upravo suprotni efekat, te da djeluju proinflamatorno, povećavajući na taj način rizik od kardiometaboličkih komplikacija (83). U svakom slučaju, tačan mehanizam povezanosti između porasta IGF-1 koncentracije i inflamacije niskog stepena udružene sa gojaznošću i dalje ostaje otvoreno pitanje za nauku.

#### **1.4.6. Gojaznost i vitamin D**

Posljednjih godina, razvoj molekularne biologije i dijagnostičkih tehnika rezultirao je otkrićem receptora aktivnog oblika vitamina D u organima i tkivima koji nisu uključeni u regulaciju metabolizma minerala, kalcijuma i fosfora, što svakako predstavlja najpoznatiju fiziološku funkciju gore pomenutog vitamina. Istraživanja su pokazala da se vitamin D-receptor (VDR) nalazi u beta-ćelijama pankreasa, glatkim mišićnim ćelijama, monocitima i adipocitima, što svjedoči u prilog hipotezi da bi deficijencija vitamina D mogla da igrati ulogu u patogenezi gojaznosti i njenih udruženih komplikacija (84). Neke od preporuka glase da deficijencija ovog vitamina-hormona postoji u slučaju pada koncentracije u krvi ispod 50 nmol/L. Sve veći broj studija ukazuje na povezanost nedostatka vitamina D sa gojaznošću, naročito visceralnim tipom (85), što se može uočiti već u dječijem uzrastu (86). Vjeruje se da nedostatak vitamina D može da podstakne razvoj prekomjerne tjelesne mase i metaboličkog sindroma (87, 88). Smatra se da zahvaljujući svojoj naglašenoj metaboličkoj aktivnosti visceralno masno tkivo ubrzava sekvencijaciju i izmjene u turnover-u ovog vitamina-hormona (85). Meta analiza iz 2015. godine sugerira različite mehanizme koji tjelesnu masu dovode u vezu sa vitaminom D koji uključuju: polimorfizam vitamin D receptora opisan kod transgenskih miševa, kao i njihova pretjerana ekspresija u adipocitima koja dovodi do beta oksidacije masnih kiselina, zatim porast nivoa parathormona u vitamin D deficijenciji, koji može da dovede do suficita adipoznosti posredstvom influksa kalcijuma u adipocite, usporavanjem lipolize i mogućom stimulacijom lipogeneze (89). Pokazalo se da u slučaju povećanja BMI dolazi i do povećanja broja kalcijum-senzitivnih

receptora a sa njima i više proinflammatoryh citokina koje sekreduje masno tkivo (90). Vitamin D se navodi kao jedan od esencijalnih faktora u smanjenju nivoa leptina što može da dovede do pojačanog apetita i suficita u tjelesnoj masi (89) što je takođe dokazano u in vitro uslovima, gdje se vitamin D pokazao kao moćan inhibitor sekrecije leptina od strane adipoznog tkiva (91). Prema nekim istraživanjima niska serumska koncentracija 25-hidroksihoлекаlciferola predisponira razvoj hiperglikemije, hipertrigliceridemije, hiperinsulinemije kao i insulinske rezistencije (85). Aktivna forma vitamina D može da bude produkovana od strane endotelних ćelija putem aktivnosti specifične endotelne alfa hidroksilaze koja djeluje na cirkulišući 25-hidroksihoлекаlciferol. Sve više podataka ukazuje na povoljan učinak D hormona u smislu redukcije medijatora zapaljenja posredstvom modulacije makrofaga/monocita, kao i T i B limfocita. Isto tako D-hormon utiče na diferencijaciju CD4+ T limfocita, pojačava inhibitornu funkciju T ćelija, i stimuliše diferencijaciju monocita u pravcu zrelih makrofaga (92). Takođe, zanimljivo je da je dokazana i antibakterijska i antivirusna uloga D vitamina. Neke studije pokazale su povezanost hipovitaminoze D i stepena koronarne bolesti koja je prethodno utvrđena koronarnom angiografijom. Uzimajući u obzir gore navedeno, korekcija deficijencije vitamina D mogla bi da utiče povoljno na endotelnu funkciju prvenstveno modulacijom lokalnog ali i sistemskog inflamatornog odgovora (92). U meta analizi odnosa vitamina D i faktora rizika za razvoj insulinske rezistencije, šećerne bolesti, kao i metaboličkog sindroma pokazalo se da visoke koncentracije ovog vitamina-hormona stoje u negativnoj korelaciji sa gore opisanim patološkim stanjima. Među faktorima koji determinišu serumski nivo vitamina D navode se faktori sredine, genetski faktori kao drugi činioci koji mogu da djeluju na metabolizam ove supstance. U zavisnosti od geografske pozicije, doba dana, godišnjeg doba, suplementacije u ishrani, godišta, komorbiditeta, kao i sadržaja melanina u koži, koncentracija D vitamina u krvi može da varira i da odudara od preporučenih referentnih vrijednosti (85). Ekspresija receptora za vitamin D kao i enzima koji katalizuju proces metabolizma ovog vitamina značajna je u humanim preadipocitima i adipocitima. Budući da je dokazano da gojazne osobe imaju redukovanu koncentraciju vitamina D u krvi, potrebno je voditi računa o prevenciji deficijencije vitamina D u populaciji gojaznih savjetima o izlaganju suncu kao i suplementaciji ergo i holekalciferola ishranom (85).

Povezanost deficijencije vitamina D sa gojaznošću i komorbiditetima prikazana je shematski na slici 8:



**Slika 8.** Povezanost hipovitaminoze D sa gojaznošću i komorbiditetima

#### 1.4.7. Gojaznost i retinol-vezujući proteini (RBP)

Retinol-vezujući proteini su familija proteina sa različitim fiziološkim ulogama. RBP-4 je adipokin koji se pretežno stvara u adipocitima i u jetri, predstavlja glavni protein nosač vitamina A u cirkulaciji. Studije na humanom i animalnom modelu pokazale su povišene koncentracije RBP-4 kod gojaznih (57) kao i kod subjekata sa insulinskom rezistencijom i to već u dječijem uzrastu (93). U prilog tome ide i činjenica da farmakološko povećanje RBP-4 dovodi do razvoja insulinske rezistencije kod zdravih miševa, najvjerovatnije posredstvom inhibicije insulinske signalizacije i stimulacije glukoneogeneze. Uočena je

korelacija serumskog nivoa RBP-4 sa rezistencijom na insulin, gojaznošću, hipertenzijom, dislipidemijom, intraabdominalnim masnim tkivom, povećanim struk/kuk odnosom, kao i kardiovaskularnim bolestima. Međutim, neki autori u svojim istraživanjima nisu uspjeli da dokažu ovu korelaciju, tako da je uloga RBP-4 i dalje slabo razjašnjena (57). Sa druge strane kada su u pitanju različiti parametri metaboličkog sindroma RBP-4 pokazuje konstantnu pozitivnu asocijaciju kada je u pitanju serumski nivo ukupnog holesterola, LDL čestica, triglicerida, a negativnu kada je u pitanju serumski nivo HDL čestica. Takođe postoje indicije o posredovanju koju RBP-4 ostvaruje između adipoznosti i kancerogeneze (94).

#### **1.4.8. Gojaznost i arterijska hipertenzija**

Porast prevalence gojaznosti među djecom uslovio je porast pratećih komorbiditeta među koje u prvim redovima spada i arterijska hipertenzija. Prehipertenzija kod djece se definiše kao krvni pritisak veći od 90-og ali manji od 95-og percentila za dob, dok se hipertenzija definiše kao krvni pritisak  $\geq 95$ . percentila za dob. Procjenjuje se da prevalenca hipertenzije među predgojaznom djecom iznosi 4-14 %, dok kod gojazne djece iznosi 11-23 % (55). U Crnoj Gori prevalenca hipertenzije među djecom uzrasta 7-12 godina iznosi 10.4 % (95). Ukoliko se ne prepozna i ne tretira na vrijeme, hipertenzija može da utiče na razvoj ateroskleroze već u mlađem uzrastu, koja potom može da rezultuje ishemijskom, srčanim i moždanim udarom, kao i oštećenjem bubrežne funkcije. Patofiziološki mehanizam koji stoji u pozadini razvoja hipertenzije kod gojazne djece kompleksan je i međuzavisan. Neki od predloženih mehanizama patofiziologije hipertenzije udružene sa gojaznošću uključuju simpatičku aktivaciju putem hiperleptinemije i hiperinsulinemije, vaskularno oštećenje kao posljedica inflamacije, endotelne disfunkcije i oksidativnog stresa, vazokonstrikciju kao i retenciju soli i vode putem aktivacije renin-angiotenzin sistema (55). Smatra se da je leptin medijator između gojaznosti, renalne simpatičke aktivnosti i hipertenzije. Uprkos značajnoj retenciji soli, hipertenzija u gojaznosti povezana je sa aktivacijom renin-angiotenzin sistema. Dodatno, angiotenzinogen kojeg proizvodi masno tkivo doprinosi povećanju ukupne koncentracije angiotenzinogena u serumu. Hiperinsulinemija može da poveća

simpatičku aktivnost i reapsorpciju natrijuma, modifikuje transport jona i stimuliše proliferaciju glatkih mišićnih ćelija krvnih sudova (96). Istraživanja su pokazala da i hiperurikemija može da utiče na stimulaciju renin-angiotenzin aldosteron sistema koji će potom dovesti do hipertenzije, i to ne samo kod odraslih već i kod djece (64). Hipertenzija često pokazuje sezonsku i geografsku varijabilnost, što ukazuje na mogućnost uticaja sunčeve svjetlosti i vitamina D na razvoj iste. Još 1986. godine Resnick i sar. sugerisali su da metaboliti vitamina D stoje u vezi sa hipertenzijom, vjerovatno posredstvom renin-angiotenzin sistema (97). Studije na životinjama, kao i studije presjeka ukazale su da je vitamin D inhibitor renin-angiotenzin sistema putem blokade VDR kao i putem inhibicije alfa-1 hidroksilaze. Vaskularne glatke mišićne i endotelne ćelije eksprimiraju VDR i enzim alfa-1 hidroksilazu, ukazujući da vitamin D može da utiče na endotelnu funkciju (98) i modulaciju elastičnosti zida krvnog suda (99). Uticaj oligoelemenata bakra i cinka na razvoj hipertenzije istraživan je još sredinom XX vijeka, kada je utvrđeno unos cinka u organizam utiče na modifikaciju ukusa soli, te da manjak unosa ovog mikroelementa dovodi do pojačane potrebe za unosom soli, što posljedično dovodi do razvoja hipertenzije. Jedan broj autora pronašao je negativnu korelaciju između leptina i cinka kod gojaznih hipertenzivnih subjekata. Slično, nedostatak bakra u organizmu dovodi se u vezu sa povišenim rizikom od nastanka različitih oboljenja srca i krvnih sudova (100). Zanimljiv podatak jeste da povišena LDL-holesterolska frakcija, indukujući hroničnu inflamaciju, dovodi do porasta aktivnosti simpatičkog nervnog sistema i renin-angiotenzin–aldosteron sistema koji se dovodi u vezu sa hipertenzijom. Povišen oksidativni stres predstavlja još jedan faktor koji doprinosi nastanku hipertenzije kod gojaznih subjekata, najčešće posredstvom endotelne disfunkcije (101). Na ovaj način jasno se očituju nelako odvojivi i međuzavisni procesi inflamacije, oksidativnog stresa, i hipertenzije, kao jedne od najčešćih kardiometaboličkih komplikacija prekomjernog adipoziteta.

#### **1.4.9. Gojaznost i električna bioimpedanca**

Već je bilo riječi o indeksu tjelesne mase, kao o najšire rasprostranjenom parametru za procjenu i klasifikaciju nutritivnog statusa kod djece i odraslih. Međutim, ovaj parameter nije idealan iz razloga što ne uzima u obzir distribuciju masnog tkiva, niti je u stanju da diferencira porast tjelesne mase koja nije uslovljena povećanjem masnog tkiva (što suštinski definiše gojaznost), kao što je npr. retencija tečnosti, edem, ili povećanje mišićne mase kod osoba koje intenzivno treniraju. Brojne studije dokazale su da drugi parametri poput ukupnog procenta masnog tkiva u organizmu ili akumulacije masnog tkiva u abdominalnom području predstavljaju daleko bolji prediktivni faktor za razvoj metaboličkih i drugih oboljenja nego što je to slučaj sa BMI. Stoga su uvedene brojne druge metode za procjenu tjelesne kompozicije među kojima je najpraktičnija bioelektrična impedanca, u upotrebu uvedena 80-ih godina prošloga vijeka. Ova metoda je informativna, široko dostupna i jednostavna za izvođenje (102). Analiza bioelektrične impedance zasniva se na sljedećem principu: masno tkivo slabije provodi električnu struju zbog svoga siromaštva u tečnosti i elektrolitima (103). Segmentni modeli uređaja za mjerenje bioelektrične impedance određuju tjelesnu kompoziciju određivanjem impedance električne struje od oko 50 Hz, koja prolazi kroz tečne odjeljke tijela, i koja prilikom prolaska kroz tkiva nailazi na otpor. Ova vrijednost otpora se preračunava putem formule i na taj način se vrši izračunavanje količine i procenta tjelesne masti, mišićnog tkiva kao i zastupljenosti vode u organizmu (102).



## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Radna hipoteza: komponente metaboličkog sindroma, kao i povišeni parametri inflamacije i oksidativnog stresa, postoje i kod predgojazne a ne samo gojazne djece u odnosu na njihove normalno uhranjene vršnjake.

Ciljevi ovog istraživanja su:

- utvrditi razliku između antropometrijskih, kliničkih i karakteristika tjelesne kompozicije u grupi predgojazne i gojazne u poređenju sa normalno uhranjenom djecom
- utvrditi razliku između metaboličkog profila/specifičnih biomarkera u grupi predgojazne i gojazne u poređenju sa normalno uhranjenom djecom
- utvrditi razliku između oksidativnog stresa/antioksidativnog odgovora, inflamatornih parametara i prisustva metaboličkog sindroma u grupi predgojazne i gojazne djece u poređenju sa normalno uhranjenom
- ispitati povezanost pojedinih specifičnih markera, parametara inflamacije i oksidativnog stresa/antioksidativnog odgovora sa predgojaznošću/gojaznošću u datom uzorku

### 3. METODOLOŠKI PRISTUP

Disertacija predstavlja dio nacionalne crnogorske studije o dječijoj gojaznosti i komorbiditetima pod nazivom „Istraživanje gojaznosti i siromaštva kod djece Crne Gore- klinički, patofiziološki i preventivni aspekti“, koju je sproveo Medicinski fakultet u Podgorici a koja je finansirana od strane Ministarstva nauke Crne Gore (2012-2015; Ugovor br. 01-1366/2012).

Kod svakog djeteta iz reprezentativnog uzorka nacionalne studije (2076 dječaka i 2021 djevojčica), iz 39 osnovnih škola iz 15 crnogorskih opština, nakon popunjavanja standardizovanog Upitnika (104). Izvršena su klinička i antropometrijska mjerenja djece u školama, koja su uključivala: mjerenje arterijskog krvnog pritiska, tjelesne mase (TM), tjelesne visine (TV) kao i obima struka (OS), odgovarajućom opremom (Omron aparat za mjerenje krvnog pritiska HEM-907 XL; GIMA visinometri; SECA 808 digitalne vage). Indeks tjelesne mase je računat kao količnik tjelesne mase (kg) i kvadrata tjelesne visine ( $m^2$ ) djeteta. Arterijska hipertenzija kod djece je definisana kao prosječna vrijednost sistolnog krvnog pritiska (SKP) i/ili dijastolnog krvnog pritiska (DKP) koji su  $\geq 95$ . percentila za pol, uzrast i visinu (105). Odnos obima struka i tjelesne visine je računat kao količnik vrijednosti obima struka i vrijednosti tjelesne visine (cm).

Za izradu ove doktorske disertacije, iz poduzorka nacionalne studije (18) sa teritorije opštine Podgorica (1133 djeteta), metodom slučajnog odabira formiran je uzorak od 202 djece, uzrasta 7-15 godina (dječaka 129 (63.9 %) djevojčica 73 (36.1 %)). Ispitanici su podijeljeni u tri grupe prema stepenu uhranjenosti na osnovu IOTF kriterijuma - normalno uhranjeni (85), predgojazni (82) i gojazni (35). Normalno uhranjena djeca su predstavljala kontrolnu grupu, na način da je (metodom slučajnog izbora) predgojaznom i gojaznom djetetu pridruživano normalno uhranjeno dijete istog uzrasta i pola. Uzorkovanje krvi za laboratorijske analize, kao i analiza tjelesne kompozicije metodom bioimpedance vršeno je u prostorijama Doma zdravlja u Podgorici. Centrifugiranjem pune venske krvi dobijene antekubitalnim uzorkovanjem izdvojen je serum koji je potom podijeljen u 3 alikvota od po

1 mL i konzerviran u deep freezer-u na Medicinskom fakultetu u Podgorici, na temperaturi od -80°C.

Ispitanicima su, u sklopu laboratorijskih analiza, iz seruma određivani sljedeći parametri: glukoza natašte, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliceridi, mokraćna kiselina, C-reaktivni protein (CRP), aktivnost alanin-aminotransferaze (ALT), insulinu-sličan faktor rasta-1 (IGF-1), bazalni insulin, ukupni antioksidativni status (TAS), ukupni retinol-vezujući protein (RBP), ukupni vitamin D, bakar i cink.

Istovremeno, određivana je tjelesna kompozicija djeteta (ukupna količina/procenat tjelesne masti, ukupna količina bezmasne i mišićne tjelesne mase, ukupna količina/procenat tjelesne vode) metodom električne bioimpedance (Tanita BC-418 segmentni analizator tjelesne kompozicije, Tokio, Japan).

- glukoza natašte (glikemija) (mmol/L), trigliceridi, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol i LDL-kolesterol (mmol/L) ispitivani su kao dio standardne laboratorijske palete kada je gojaznost u pitanju
- CRP (mg/L) i RBP (g/L) određivani su u svojstvu inflamatornih parametara
- TAS (mmol/L), bakar i cink, mokraćna kiselina ( $\mu\text{mol/L}$ ) ispitivani su u cilju procjene oksidativnog stresa i antioksidativnog odgovora
- bazalni insulin (mIU/L) određivan je u cilju ispitivanja postojanja insulinske rezistencije
- HOMA indeks insulinske rezistencije je računat prema formuli:  $\text{glukoza natašte (mmol/L)} \times \text{bazalni insulin (mIU/L)} / 22.5$ . Za graničnu vrijednost indeksa smatrana je vrijednost 3.4 (van der Aa. et al 2014).
- IGF-1 (ng/mL) ispitivan je u svojstvu specifičnog markera povezanog za gojaznošću i komponentama metaboličkog sindroma
- ukupni vitamin D (vitamin D2 i vitamin D3) (ng/L) ispitivan je u svojstvu specifičnog markera povezanog sa inflamacijom, oksidativnim stresom i gojaznošću

- aktivnost ALT (U/L) je ispitivana kao nezavisni prediktor kardiometaboličkog rizika

Koncentracije CRP, glukoze, ukupnog, HDL i LDL holesterola, triglicerida, mokraćne kiseline, enzimska aktivnost ALT kao i ukupni antioksidativni status određivani su spektrofotometrijskom metodom, korištenjem komercijalnih reagenasa (Architect c4000, Abbott, Chicago, SAD). Koncentracije bazalnog insulina, IGF-1 i ukupnog vitamina D određivane su imunohemijskom metodom (Cobas 6000, Roche, Mannheim, Njemačka). Koncentracija RBP određivana je metodom turbidimetrije (BN II Nephelometer, Siemens, Marburg, Njemačka). Koncentracije bakra i cinka su određivane metodom optičke emisije spektrometrije sa induktivno spregnutom plazmom (Optical Emission Spectrometer with Inductively-Coupled Plasma Excitation, Spectro Arcos (ICP-OES), Kleve, Njemačka). Uzorci za određivanje koncentracije bakra i cinka prethodno su diluirani destilovanom vodom (odnosu seruma i destilovane vode 1:25, ukupna zapremina 5 mL).

Podaci su unijeti u odgovarajući statistički program (SPSS 17.0).

**Statistička analiza.** Za opis uzorka korištene su mjere deskriptivne statistike (za numeričke varijable: prosjek, standardna devijacija (SD), medijana, interkvartilni rang (IR), a za kategorijalne: apsolutne i relativne frekvence). Za testiranje razlike u vrijednostima ispitivanih numeričkih varijabli između tri grupe djece, starosti 7 do 15 godina, korištena je analiza varijanse ili Kruskal Wallis test za analizu rankova. Za post hoc multiplu komparaciju korišteni su LSD test ili Mann Whitney U test. Za testiranje značajnosti razlike u učestalosti kategorija za varijable hipertenzija i kardiometabolički rizik u odnosu na ispitivane grupe, kao i u odnosu na pol korišten je Pearsonov hi kvadrat test ili Fišerov test tačne vjerovatnoće. Za testiranje razlike u vrijednostima po polu korišten je t test za nezavisne uzorke ili Mann Whitney U test.

Za ocjenu povezanosti između varijabli korišten je Spearmanov ili Pearsonov koeficijent korelacije. Za ocjenu mogućnosti predikcije vrijednosti kardiometaboličkog rizika kod djece na osnovu vrijednosti ispitivanih varijabli korištene su metode univarijantne i multivarijantne standardne regresije. Za ocjenu vjerovatnoće da će ispitivano dijete biti u

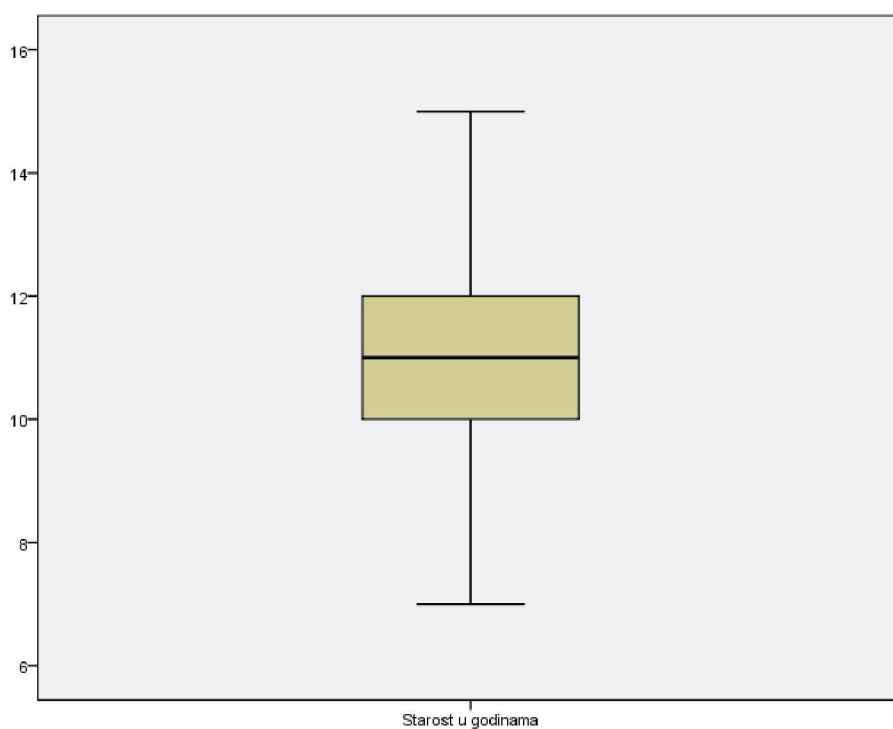
kardiometaboličkom riziku korištene su metode univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije. Vrijednost kardiometaboličkog rizika je izračunata korištenjem sume Z vrijednosti varijabli: glikemija, ukupni kolesterol, invertna vrijednost HDL-holesterola, triglicerida i hipertenzije. Granična vrijednost za visok kardiometabolički rizik dobijena je dodavanjem jedne standardne devijacije srednjoj vrijednosti kardiometaboličkog rizika iz datog uzorka ispitivane djece.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Napomena: za izvođenje studije prethodno je dobijena saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Podgorici, Univerziteta Crne Gore (Odluka broj 3399, od 24. decembra 2013.godine). Istraživanjem su obuhvaćena isključivo djeca za koje je prethodno dobijena pismena saglasnost roditelja i djeteta.

#### 4. REZULTATI

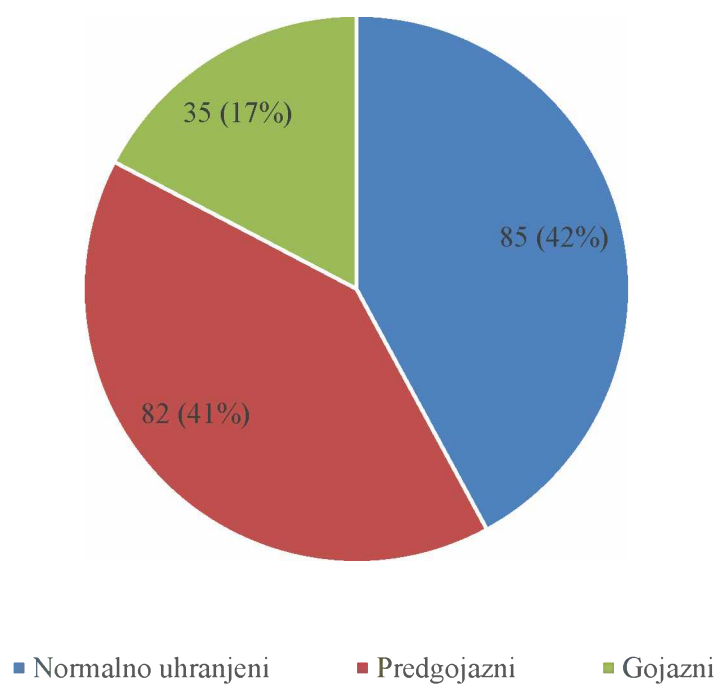
Istraživanje je sprovedeno na uzorku od 202 djece, uzrasta od 7 do 15 godina (prosjeak  $10.92 \pm 1.56$ ; Grafik 1) koja su prema nutritivnom statusu podijeljena u tri grupe: normalno uhranjeni (N = 85, 42%), predgojazni (N = 82, 41%) i gojazni (N = 35, 17%) (Tabela 4, Grafik 2). Dječaka je bilo 129 (63%), a djevojčica 73 (36.1%) (Tabela 5, Grafik 3).



**Grafik 1.** Uzrast ispitanika

**Tabela 4.** Distribucija ispitanika prema nutritivnom statusu

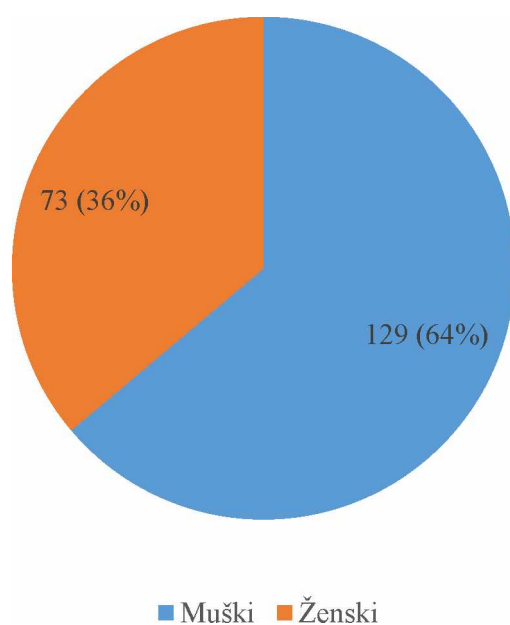
	Normalno uhranjeni	Predgojazni	Gojazni	Ukupno
N (%)	85 (42)	82 (41)	35 (17)	202 (100)



**Grafik 2.** Distribucija ispitanika prema nutritivnom statusu

**Tabela 5.** Distribucija ispitanika prema polu

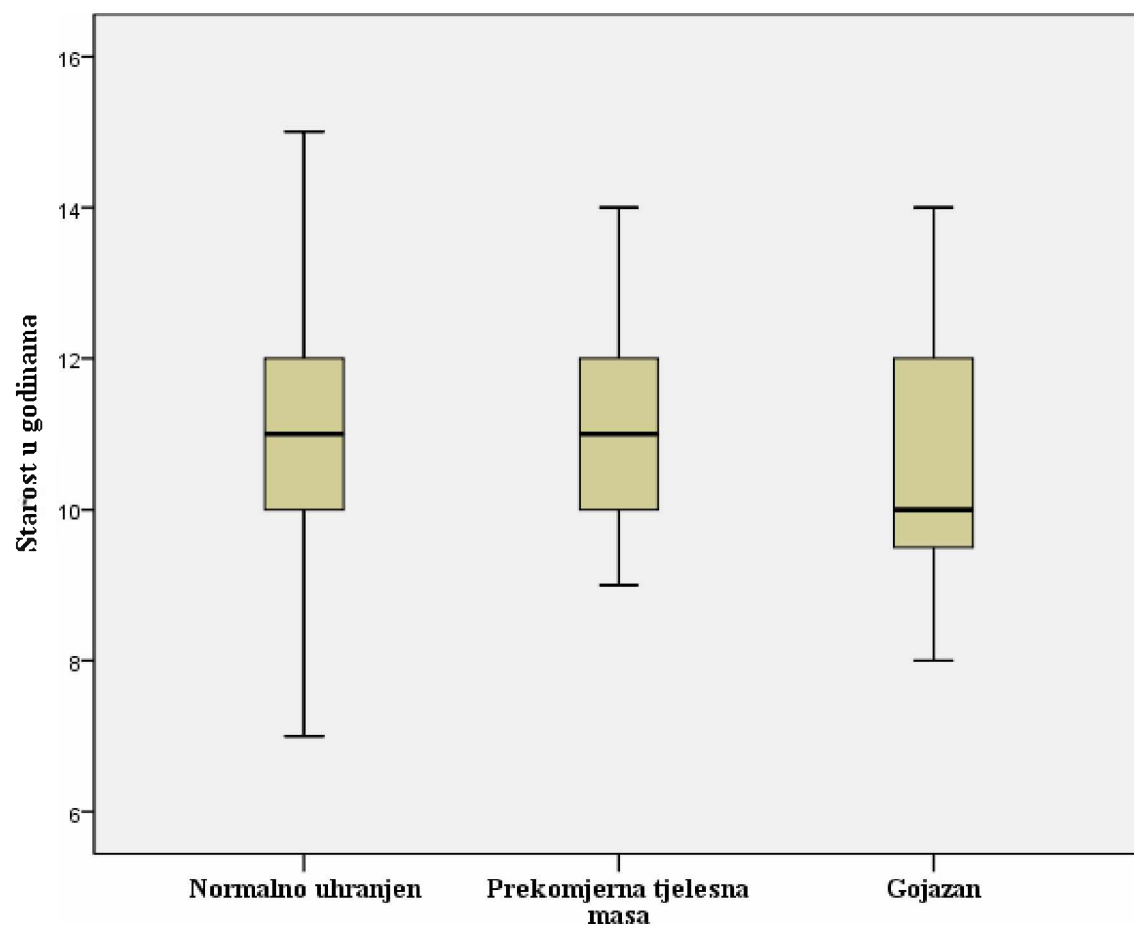
	Muški	Ženski
N (%)	129 (64)	73 (36)



**Grafik 3.** Distribucija ispitanika prema polu



Grafik 4 prikazuje uzrast ispitanika distribuiran prema nutritivnom statusu (Grafik 4):



**Grafik 4.** Uzrast ispitanika prema različitim nutritivnim grupama

**Tabela 6.** Karakteristike ispitanika kategorisanih prema nutritivnom statusu

	Normalno uhranjeni (N=85)	Predgojazni (N=82)	Gojazni (N=35)	p
Uzrast (godine) <sup>a</sup>	10.82±1.62	11.05±1.45	10.83±1.67	0.607
TM (kg) <sup>bc</sup>	30.15 (25.65-53.22)	42.60 (35.00-51.50)	50.00 (42.30-62.50)	< 0.001
TV (cm) <sup>a</sup>	137.68±10.38	143.62±11.59 <sup>d</sup>	144.89±11.59 <sup>d</sup>	< 0.001
BMI <sup>bc</sup>	16.3 (14.97-17.10)	20.70 (19.50-22.80)	24.10 (22.50-27.60)	< 0.001
Obim struka (cm) <sup>bc</sup>	57.25 (61.00-54.00)	69.00 (64.00-76.00)	78.00 (69.00-86.00)	< 0.001
Odnos obima struka/TV	0.44 (0.4 - 0.5)	0.46 (0.4 - 0.5)	0.5 (0.4 - 0.5) <sup>d</sup>	0.033

<sup>a</sup>Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost i SD; <sup>b</sup>Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni rang; <sup>c</sup>p < 0.001 postojala je razlika između svih grupa; <sup>d</sup>p < 0.001 vs. normalno uhranjeni

Rezultati testiranja razlike u parametrima inflamacije, oksidativnog stresa/antioksidativnog odgovora kao i specifičnih markera između tri grupe ispitanika: normalno uhranjeni (N=85), predgojazni (N=82) i gojazni (N=35) izdvojeni su u Tabeli 7:

**Tabela 7.** Rezultati testiranja razlike u parametrima inflamacije, oksidativnog stresa/antioksidativnog odgovora i specifičnih markera između tri grupe ispitanika: normalno uhranjeni, predgojazni i gojazni

	Normalno uhranjeni (N=85)	Predgojazni (N=82)	Gojazni (N=35)	p
TAS (mmol/L) <sup>ac</sup>	1.50±0.14	1.60±0.12	1.70±0.11	< 0.001
CRP (mg/L) <sup>bc</sup>	0.30 (0.16-0.42)	0.59 (0.26-1.43)	1.03 (0.46-3.07)	< 0.001
Vitamin D (ng/L) <sup>b</sup>	77.20 (67.70-95.10)	70.10 (56.00-86.60) <sup>d</sup>	69.65 (59.30-85.87)	0.046
Bakar (μmol/L) <sup>a</sup>	18.19±3.17	18.83±2.96	18.16±3.27	0.367
Cink (μmol/L) <sup>b</sup>	13.00 (12.10-14.35)	13.05 (11.42-14.42)	13.30 (11.90-13.80)	0.651
RBP (g/L) <sup>b</sup>	0.026 (0.029-0.020)	0.026 (0.031-0.022)	0.028 (0.025-0.031)	0.157
IGF-1 (ng/mL) <sup>b</sup>	177.4 (121.9 - 239.2) <sup>e</sup>	233.2 (165.7 - 301.8)	227.45 (160.1-426.3)	0.035
Insulin (mU/L) <sup>b</sup>	6.7 (4.7 - 9.8) <sup>e</sup>	10.3 (8.2 - 14.6)	11.3 (7.8 - 18.4)	< 0.001
Mokraćna kis. (μmol/L) <sup>bc</sup>	191 (160.5 - 223.5)	228.5 (196.0 - 262.7)	266.5 (235 - 318.75)	< 0.001

<sup>a</sup>Rezultati su predstavljeni kao srednja vrijednost i SD; <sup>b</sup>Rezultati su predstavljeni kao medijana i interkvartilni rang; <sup>c</sup>Postojala je statistički značajna razlika između svih grupa; <sup>d</sup>vs. normalno uhranjeni; <sup>e</sup>vs. predgojazni i gojazni

Većina akcentovanih testiranih parametara (TAS, CRP, ukupni vitamin D, IGF-1, insulin, mokraćna kiselina) statistički značajno se razlikovala između tri grupe ispitanika različitog nutritivnog statusa, izuzev koncentracija RBP (p = 0.157), bakra (p = 0.367) i cinka (p = 0.651).

Cjeloviti prikaz rezultata testiranja razlike ispitivanih varijabli između tri grupe ispitanika: normalno uhranjeni (N=85), predgojazni (N=82) i gojazni (N=35) prikazani su u Tabeli 8:

**Tabela 8.** Rezultati testiranja razlike ispitivanih varijabli između tri grupe ispitanika

	Normalno uhranjeni (N=85)	Predgojazni (N=82)	Gojazni (N=35)	p
Uzrast (u godinama) <sup>a</sup>	10.82±1.62	11.05±1.45	10.83±1.67	0.607
TM (kg) <sup>bc</sup>	30.15 (25.65-53.22)	42.60 (35.00-51.50)	50.00 (42.30-62.50)	<0.001
TV (cm) <sup>a</sup>	137.68±10.38	143.62±11.59 <sup>d</sup>	144.89±11.59 <sup>d</sup>	<0.001
BMI <sup>bc</sup>	16.3 (14.97-17.10)	20.70 (19.50-22.80)	24.10 (22.50-27.60)	<0.001
Obim struka (cm) <sup>bc</sup>	57.25 (61.00-54.00)	69.00 (64.00-76.00)	78.00 (69.00-86.00)	<0.001
Odnos obima struka/TV	0.44 (0.4 - 0.5)	0.46 (0.4 - 0.5)	0.5 (0.4 - 0.5) <sup>d</sup>	0.033
Glukoza (mmol/L) <sup>b</sup>	5.1 (4.8 - 5.4) <sup>e</sup>	5.3 (5.1 - 5.5)	5.3 (5.1 - 5.7)	0.001
Ukupni kolesterol (mmol/L) <sup>b</sup>	4.1 (3.7-4.6)	4.2 (3.8-5.0)	4.5 (4.0-5.2)	0.210
HDL-kolesterol (mmol/L) <sup>b</sup>	1.6 (1.4-1.8) <sup>e</sup>	1.4 (1.1-1.7)	1.3 (1.1-1.8)	0.000
LDL-kolesterol (mmol/L) <sup>b</sup>	2.3 (2.0 - 2.8)	2.5 (2.1 - 2.9)	2.9 (2.2 - 3.4) <sup>d</sup>	0.008
Trigliceridi (mmol/L) <sup>b</sup>	0.6 (0.5 - 0.8) <sup>e</sup>	0.9 (0.6 - 1.2)	0.7 (0.6 - 1.2)	<0.001
ALT (U/L) <sup>bc</sup>	12.5 (11 - 15)	14 (12 - 18)	18 (13 - 23)	<0.001
TAS (mmol/L) <sup>ac</sup>	1.50±0.14	1.60±0.12	1.70±0.11	<0.001
CRP (mg/L) <sup>bc</sup>	0.30 (0.16-0.42)	0.59 (0.26-1.43)	1.03 (0.46-3.07)	<0.001
Vitamin D (ng/L) <sup>b</sup>	77.20 (67.70-95.10)	70.10 (56.00-86.60) <sup>d</sup>	69.65 (59.30-85.87)	0.046
Bakar (μmol/L) <sup>a</sup>	18.19±3.17	18.83±2.96	18.16±3.27	0.367
Cink (μmol/L) <sup>b</sup>	13.00 (12.10-14.35)	13.05 (11.42-14.42)	13.30 (11.90-13.80)	0.651
RBP (g/L) <sup>b</sup>	0.026 (0.029-0.020)	0.026 (0.031-0.022)	0.028 (0.025-0.031)	0.157
IGF-1 (ng/mL) <sup>b</sup>	177.4 (121.9-239.2) <sup>e</sup>	233.2 (165.7-301.8)	227.45 (160.1-426.3)	0.035
Insulin (mU/L) <sup>b</sup>	6.7 (4.7 - 9.8) <sup>e</sup>	10.3 (8.2-14.6)	11.3 (7.8-18.4)	<0.001
HOMA-IR <sup>b</sup>	1.5 (1.1-2.3) <sup>e</sup>	2.4 (1.9-3.5)	2.8 (1.8-4.4)	<0.001
Mokraćna k. (μmol/L) <sup>bc</sup>	191 (160.5 - 223.5)	228.5 (196.0 - 262.7)	266.5 (235 - 318.75)	<0.001
SKP (mm/Hg) <sup>ac</sup>	108.70±11.42	114.82±12.66	121.89±11.92	<0.001
DKP (mm/Hg) <sup>ac</sup>	65.96±8.91	69.58±9.08	75.74±11.40	<0.001
Ukupna tjelesna mast (kg) <sup>bc</sup>	5.1 (3.8 - 7.7)	13.4 (10.4 - 17.75)	17.2 (12.9 - 23.7)	<0.001
Ukupna tjelesna mast (%) <sup>ac</sup>	15.69 ±4.98	26.10±6.76	29.89±7.08	<0.001
Bezmasna TM (kg) <sup>bc</sup>	29.7 (25.6 - 34.5)	37.9 (32.9 - 43.0)	42.2 (36.3 - 48.9)	<0.001
Mišićna masa (kg) <sup>bc</sup>	28.6 (24.3 - 33.1)	35.9 (31.2 - 40.8)	40 (34.4 - 46.4)	<0.001
Ukupna tjelesna voda (kg) <sup>bc</sup>	22.1 (18.7 - 25.6)	27.7 (24.1 - 31.5)	30.9 (26.6 - 35.8)	<0.001
Ukupna tjelesna voda (%) <sup>ac</sup>	61.72±3.67	54.10±4.95	51.08±5.16	<0.001

<sup>a</sup>Rezultati su predstavljeni kao srednja vrijednost i SD; <sup>b</sup>Rezultati su predstavljeni kao medijana i interkvartilni rang; <sup>c</sup>Postojala je statistički značajna razlika između svih grupa; <sup>d</sup>vs. normalno uhranjeni; <sup>e</sup>vs. predgojazni i gojazni

Kada su gojazna djeca u pitanju, 50% njih je imalo tjelesnu masu iznad 50 kg, dosežući maksimalno čak 85 kg. Kod predgojazne djece, maksimalna tjelesna masa bila 47 kg, a minimalna 30.3 kg. Kada je u pitanju tjelesna visina, nema statistički značajne razlike između gojazne (prosjek:  $144.89 \pm 11.59$  cm) i predgojazne djece (prosjek:  $143.62 \pm 11.59$  cm), ali su obje grupe u prosjeku višije u odnosu na normalno uhranjene dječake i djevojčice (prosjek:  $137.68 \pm 10.38$  cm).

Obim struka kod polovine gojazne djece ima vrijednost iznad 78 cm što je značajno veće i u odnosu na predgojaznu djecu kod kojih imamo da isti procenat (50%) djece ima obim struka u intervalu od 64-76 cm, kao i u odnosu na normalno uhranjene ispitanike kod kojih medijana iznosi 57.25 cm ( $p < 0.001$ ).

Odnos obima struka i tjelesne visine je značajno veći kod gojaznih u odnosu na normalno uhranjene ispitanike (medijana 0.5 naspram 0.44), dok ta razlika nije statistički značajna između predgojaznih i normalno uhranjenih kao ni gojaznih i predgojaznih ispitanika ( $p = 0.033$ ).

Kada je glikemija natašte u pitanju, vrijednost medijane kod normalno uhranjenih ispitanika iznosila je 5.1 mmol/L (IR: 4.8 - 5.4), kod predgojazne 5.3 mmol/L (IR: 5.1 - 5.5), a kod gojazne djece 5.3 mmol/L (IR: 5.1 - 5.7). Glikemija je značajno veća kod gojaznih ( $p = 0.01$ ) i predgojaznih ( $p = 0.001$ ) u odnosu na djecu koja su normalno uhranjena, dok gojazni i predgojazni ispitanici imaju slične vrijednosti.

Medijana vrijednosti ukupnog holesterola u serumu kod normalno uhranjenih ispitanika iznosi 4.1 mmol/L (3.7 - 4.6), kod predgojazne djece iznosi 4.2 mmol/L (3.8 - 5.0), a kod gojazne 4.5 mmol/L (4.0 - 5.2). Nema statistički značajne razlike u vrijednosti ukupnog serumskog holesterola između ispitivanih grupa ( $p = 0.201$ ).

Medijana vrijednosti HDL-holesterola u serumu kod normalno uhranjenih ispitanika iznosi 1.6 mmol/L (IR: 1.4 - 1.8), kod predgojazne djece 1.4 mmol/L (IR: 1.1 - 1.7), a kod gojazne 1.3 mmol/L (IR: 1.1 - 1.8). Vrijednost HDL-holesterola u serumu je značajno veća kod normalno uhranjene djece i u odnosu na gojazne ispitanike, kao i u odnosu na predgojaznu

djecu, dok između gojaznih i predgojaznih ispitanika nema statistički značajne razlike u vrijednostima HDL-holesterola.

Vrijednosti LDL-holesterola u serumu se značajno razlikuju između grupa ( $p = 0.008$ ). Medijana LDL-holesterola je značajno veća kod gojaznih (2.9 mmol/L; IR: 2.2 - 3.4) u odnosu na predgojaznu djecu (2.5 mmol/L; IR: 2.1 - 2.9) kao i u odnosu na normalno uhranjenu djecu (2.3 mmol/L; IR: 2.0 - 2.8).

Vrijednosti triglicerida u serumu se značajno razlikuju između grupa ( $p < 0.001$ ). Naknadnim testiranjem je utvrđeno da gojazna (medijana = 0.7 mmol/L; IR: 0.6 - 1.2) i predgojazna djeca (medijana = 0.9 mmol/L; IR: 0.6 - 1.2) imaju slične vrijednosti, međutim vrijednosti kod obje grupe su značajno veće u odnosu na normalno uhranjene ispitanike (medijana = 0.6 mmol/L; IR: 0.5 - 0.8).

Medijana ALT aktivnosti je veća kod gojaznih (medijana = 18 U/L; IR: 13 - 23) u odnosu na predgojaznu djecu (medijana = 14 U/L; IR: 12 - 18) i djecu sa normalnom tjelesnom masom (medijana = 12.5 U/L; IR: 11 - 15), takođe, kod predgojaznih, ALT medijana je veća nego kod normalno uhranjenih ispitanika.

Vrijednosti koje reprezentuju ukupni antioksidativni status su najizraženije kod gojaznih ispitanika (prosjeak:  $1.7 \pm 0.11$  mmol/L), a najmanje kod normalno uhranjene djece (prosjeak:  $1.5 \pm 0.14$  mmol/L) ( $p < 0.001$ ).

Medijana CRP vrijednosti kod normalno uhranjenih ispitanika iznosi 0.3 mg/L (IR: 0.16-0.42), kod predgojazne djece iznosi 0.59 mg/L (IR: 0.26-1.43), a kod gojazne 1.03 mg/L (IR: 0.46-3.07). Vrijednost CRP u serumu je statistički značajno veća kod gojaznih u odnosu na normalno uhranjenu djecu ( $p < 0.001$ ), kod predgojaznih u odnosu na normalno uhranjene ispitanike, dok je ta razlika izražena i između gojaznih i predgojaznih ispitanika.

Medijana vrijednosti vitamina D kod normalno uhranjenih ispitanika iznosi 77.2 ng/L (IR: 67.7-95.1), kod predgojazne djece 70.1 ng/L (IR: 56.0-86.6-1.43), a kod gojazne 69.65 ng/L (IR: 59.3-85.87). Vrijednost vitamina D u serumu je statistički značajno niža kod gojaznih i predgojaznih ispitanika u odnosu na normalno uhranjenu djecu ( $p = 0.046$ ).

Testiranjem statističke značajnosti razlike za varijable RBP, bakar, cink između grupa: normalno uhranjeni, predgojazni i gojazni, kao i u odnosu na pol ispitanika, ne dobija se statistički značajna razlika u vrijednostima.

Parametri IGF-1, bazalni insulin, HOMA-IR, imaju značajno veće vrijednosti u grupi predgojaznih i gojaznih u odnosu na normalno uhranjene, dok između gojaznih i predgojaznih ispitanika nema statistički značajne razlike. Vrijednosti mokraćne kiseline se razlikuju između sve tri grupe sa najvećom vrijednošću medijane u grupi gojaznih (medijana 266.5  $\mu\text{mol/L}$ , IR: 235 - 318.7).

Prosječna vrijednost sistolnog krvnog pritiska (SKP) kod gojaznih ispitanika bila je  $121.89 \pm 11.92$  mm/Hg, a dijastolnog krvnog pritiska (DKP)  $75.74 \pm 11.40$  mm/Hg. Ove vrijednosti su značajno veće u odnosu na predgojaznu djecu sa ( $114.82 \pm 12.66$  mm/Hg) kao i u odnosu na normalno uhranjenu djecu ( $108.70 \pm 11.42$  mm/Hg) ( $p < 0.001$ ).

Ukupna količina tjelesne masti je takođe značajno veća kod gojaznih (medijana 17.2 kg, IR: 12.9 - 23.7) u odnosu na predgojaznu (medijana 13.4 kg, IR: 10.4 - 17.75) i normalno uhranjenu djecu, kod kojih 50% ima ukupnu količinu tjelesne masti ispod 5 kg (IR: 3.8 - 7.7).

Gojazni ispitanici su u prosjeku imali oko 29.89 % masti  $\pm 7.08$ , što je u prosjeku za oko 4% veće u odnosu na predgojaznu djecu, a za oko 14% u odnosu na djecu sa normalnom tjelesnom masom ( $p < 0.001$ ).

Količina bezmasne tjelesne mase kod gojazne djece doseže medijanu od 42.2 kg (IR: 36.3 - 48.9), što je značajno veće nego kod predgojazne djece kod kojih je medijana 37.9 kg (IR: 32.9 - 43.0). Kod normalno uhranjene djece 50% djece je imalo vrijednost FFM između 25.6-34.5 kg. Između svih grupa razlika je statistički značajna ( $p < 0.001$ ).

Količina mišićne mase (kg) kod 50% gojaznih ispitanika je bila iznad 40 kg, kod predgojaznih 35.9 kg, a kod normalno uhranjenih 29 kg, što predstavlja statistički značajnu razliku između svih grupa ( $p < 0.001$ ).

50% gojazne djece je imalo ukupnu količinu tjelesne vode iznad 30.9 kg (opseg: 26.6 - 35.8), što je velika razlika u odnosu na normalno uhranjene učesnike studije, kod kojih je 50% imalo u prosjeku vrijednost ukupne tjelesne vode ispod 22.1 kg, dok se kod predgojaznih ta vrijednost kretala ispod 27.7 kg ( $p < 0.001$ ) (Tabela 8).



Kriterijumi za prisustvo metaboličkog sindroma kod tri grupe ispitanika različitog nutritivnog statusa prikazana su u Tabeli 9:

**Tabela 9.** Kriterijumi za prisustvo metaboličkog sindroma kod normalno uhranjenih, predgojaznih i gojaznih ispitanika

MS (kriterijumi)	Normalno uhranjeni (N=85)	Predgojazni (N=82)	Gojazni (N=35)	p
Glikemija > 5.5	11 (12.9%)	20 (24.4%)	12 (34.3%) <sup>a</sup>	0.023
HDL-holesterol < 0.9	1 (1.2%)	5 (6.1%)	1 (2.9%)	0.216
Trigliceridi	0 (0.0%)	12 (14.6%) <sup>b</sup>	3 (8.6%) <sup>c</sup>	0.001
Hipertenzija	21 (25.9%)	23 (31.1%)	19 (54.3%) <sup>df</sup>	0.011
Odnos obima struka/TV <sup>g</sup>	1 (1.2%)	29 (36.7%)	27 (77.1%)	<0.001
Prisustvo 3 od 5 kriterijuma za MS <sup>g</sup>	0 (0.0%)	8 (9.8%)	4 (11.4%)	<0.001

<sup>a</sup>p = 0.007 vs. normalno uhranjeni; <sup>b</sup>p < 0.001 vs. normalno uhranjeni; <sup>c</sup>p = 0.006 vs. normalno uhranjeni; <sup>d</sup>p = 0.003 vs. normalno uhranjeni; <sup>f</sup>p = 0.020 vs. predgojazni; <sup>g</sup>razlika je postojala između svih grupa

Prisustvo metaboličkog sindroma (MS) ustanovljeno je kod 11.4% gojazne, 9.8% predgojazne i 0% normalno uhranjene djece, što je predstavljalo statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa (p < 0.001) (Tabela 9).

Rezultati ispitivanja razlike u metaboličkom profilu između predgojaznih dječaka i djevojčica prikazani su u Tabeli 10:

**Tabela 10.** Metabolički profil predgojazne djece stratifikovano prema polu

	Dječaci (N=129)	Djevojčice (N=73)	
	Srednja vrijednost $\pm$ SD <sup>a</sup> ili medijana (IR <sup>b</sup> )	Srednja vrijednost $\pm$ SD <sup>a</sup> ili medijana (IR <sup>b</sup> )	p
Uzrast (u godinama)	11.00 $\pm$ 1.41	11.13 $\pm$ 1.52	0.720
TM (kg)	42.53 $\pm$ 8.83	46.69 $\pm$ 11.04	0.104
TV (cm)	142.05 $\pm$ 8.72	146.05 $\pm$ 11.99	0.092
Obim struka (cm)	69.54 $\pm$ 8.03	71.39 $\pm$ 8.39	0.337
BMI	20.84 $\pm$ 2.08	21.57 $\pm$ 2.37	0.289
Odnos obima struka/TV	0.48 $\pm$ 0.06	0.048 $\pm$ 0.06	0.906
Glukoza (mmol/L)	5.37 $\pm$ 0.36	5.34 $\pm$ 0.99	0.057
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4.42 $\pm$ 0.87	4.27 $\pm$ 1.01	0.266
HDL-kolesterol (mmol/L)	1.45 $\pm$ 0.36	1.33 $\pm$ 0.36	0.266
LDL-kolesterol (mmol/L)	2.64 $\pm$ 0.78	2.51 $\pm$ 0.71	0.379
Trigliceridi (mmol/L)	1.00 $\pm$ 0.58	0.97 $\pm$ 0.47	0.875
ALT (U/L)	17.24 $\pm$ 13.47	14.72 $\pm$ 5.35	0.206
TAS (mmol/L)	1.61 $\pm$ 0.13	1.60 $\pm$ 0.11	0.645
CRP (mg/L)	1.18 $\pm$ 1.55	1.49 $\pm$ 2.18	0.845
Vitamin D (ng/L)	77.05 $\pm$ 20.73	71.48 $\pm$ 30.83	0.111
RBP (g/L)	0.03 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.350
Bakar ( $\mu$ mol/L)	19.60 $\pm$ 2.88	17.52 $\pm$ 2.66	0.009
Cink ( $\mu$ mol/L)	13.42 $\pm$ 2.15	12.73 $\pm$ 2.15	0.163
IGF-1 (ng/mL)	243.78 $\pm$ 102.17	263.41 $\pm$ 125.77	0.595
Insulin (mU/L)	13.39 $\pm$ 10.75	11.13 $\pm$ 4.80	0.475
Mokraćna kis. ( $\mu$ mol/L)	235.83 $\pm$ 53.89	224.77 $\pm$ 42.46	0.517
HOMA-IR	3.28 $\pm$ 3.01	2.62 $\pm$ 1.14	0.452
Ukupna tjelesna mast (kg)	12.58 $\pm$ 5.38	16.44 $\pm$ 5.16	0.002
Ukupna tjelesna mast (%)	23.71 $\pm$ 6.73	29.83 $\pm$ 4.91	0.000
Bezmasna TM (kg)	39.20 $\pm$ 8.38	38.05 $\pm$ 7.04	0.992
Mišićna masa (kg)	37.16 $\pm$ 7.99	36.11 $\pm$ 6.69	0.966
Ukupna tjelesna voda (kg)	28.70 $\pm$ 6.13	27.86 $\pm$ 5.15	0.996
Ukupna tjelesna voda (%)	55.84 $\pm$ 4.93	51.38 $\pm$ 3.62	0.000
SKP (mm/Hg)	111.85 $\pm$ 11.09	119.71 $\pm$ 13.75	0.016
DKP (mm/Hg)	68.11 $\pm$ 9.49	72.00 $\pm$ 7.94	0.056

<sup>a</sup>Standardna devijacija; <sup>b</sup>Interkvartilni rang (IR)

Rezultati ispitivanja razlike u metaboličkom profilu između gojaznih dječaka i djevojčica prikazani su u Tabeli 11:

**Tabela 11.** Metabolički profil gojazne djece stratifikovano prema polu

	Dječaci (N=129)	Djevojčice (N=73)	p
	Srednja vrijednost $\pm$ SD <sup>a</sup> ili medijana (IR <sup>b</sup> )	Srednja vrijednost $\pm$ SD <sup>a</sup> ili medijana (IR <sup>b</sup> )	
Uzrast (u godinama)	10.88 $\pm$ 1.59	10.70 $\pm$ 1.95	0.737
TM (kg)	53.38 $\pm$ 11.97	52.25 $\pm$ 15.35	0.596
TV (cm)	144.71 $\pm$ 10.34	145.36 $\pm$ 14.92	0.812
Obim struka (cm)	79.88 $\pm$ 10.30	74.35 $\pm$ 12.77	0.139
BMI	25.21 $\pm$ 2.91	24.11 $\pm$ 2.43	0.298
Odnos obima struka/TV	0.48 $\pm$ 0.07	0.47 $\pm$ 0.05	0.808
Glukoza (mmol/L)	5.37 $\pm$ 0.37	5.32 $\pm$ 0.33	0.883
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4.38 $\pm$ 0.88	4.61 $\pm$ 0.73	0.584
HDL-kolesterol (mmol/L)	1.39 $\pm$ 0.40	1.49 $\pm$ 0.42	0.432
LDL-kolesterol (mmol/L)	2.77 $\pm$ 0.80	2.88 $\pm$ 0.74	0.756
Trigliceridi (mmol/L)	0.87 $\pm$ 0.43	1.09 $\pm$ 0.71	0.401
ALT (U/L)	22.28 $\pm$ 10.97	15.00 $\pm$ 5.44	0.028
TAS (mmol/L)	1.72 $\pm$ 0.12	1.67 $\pm$ 0.08	0.160
CRP (mg/L)	2.63 $\pm$ 3.24	0.99 $\pm$ 0.99	0.134
Vitamin D (ng/L)	73.84 $\pm$ 19.78	68.39 $\pm$ 26.01	0.640
RBP (g/L)	0.03 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.832
Bakar ( $\mu$ mol/L)	18.31 $\pm$ 3.43	17.80 $\pm$ 3.00	0.571
Cink ( $\mu$ mol/L)	12.73 $\pm$ 1.81	12.34 $\pm$ 1.60	0.295
IGF-1 (ng/mL)	287.46 $\pm$ 162.12	263.19 $\pm$ 106.07	0.648
Insulin (mU/L)	14.44 $\pm$ 8.63	13.95 $\pm$ 7.97	0.888
Mokraćna kis. ( $\mu$ mol/L)	278.53 $\pm$ 64.94	268.00 $\pm$ 55.23	0.679
HOMA-IR	3.49 $\pm$ 2.06	3.25 $\pm$ 1.74	0.761
Ukupna tjelesna mast (kg)	19.02 $\pm$ 6.03	18.34 $\pm$ 10.43	0.391
Ukupna tjelesna mast (%)	29.96 $\pm$ 6.54	29.70 $\pm$ 8.69	0.956
Bezmasna TM (kg)	44.44 $\pm$ 10.90	40.08 $\pm$ 9.02	0.298
Mišićna masa (kg)	42.15 $\pm$ 10.39	38.04 $\pm$ 8.57	0.307
Ukupna tjelesna voda (kg)	32.52 $\pm$ 7.99	29.01 $\pm$ 7.00	0.273
Ukupna tjelesna voda (%)	51.24 $\pm$ 4.80	50.66 $\pm$ 6.23	0.635
SKP (mm/Hg)	122.44 $\pm$ 9.90	120.50 $\pm$ 16.51	0.488
DKP (mm/Hg)	77.04 $\pm$ 11.44	72.50 $\pm$ 11.23	0.442

<sup>a</sup>Standardna devijacija; <sup>b</sup>Interkvartilni rang (IR)

Predgojazne djevojčice su imale veću količinu ukupne tjelesne masti i vode, kao i više vrijednosti SKP u odnosu na dječake ( $p = 0.002$ ;  $p = 0.016$ ), dok su gojazni dječaci imali veću aktivnost ALT u odnosu na djevojčice ( $p = 0.028$ ). Druge razlike u metaboličkom profilu između dječaka i djevojčica sa suficitom u tjelesnoj masi nisu utvrđene (Tabela 10 i 11).

Korelacije između inflamatornih i pojedinih parametara oksidativnog stresa/antioksidativne zaštite u grupi predgojazne djece prikazani su u Tabeli 12:

**Tabela 12.** Korelacije između inflamatornih i pojedinih parametara oksidativnog stresa/antioksidativne zaštite u grupi predgojazne djece

Predgojazni	CRP		Vitamin D		RBP	
	r	p	r	p	r	p
TAS	0.110	0.344	0.200	0.086	0.528	0.000
Bakar	0.305	0.011	0.102	0.412	-0.216	0.104
Cink	-0.065	0.598	-0.165	0.182	0.047	0.726

Korelacije između inflamatornih i pojedinih parametara oksidativnog stresa/antioksidativne zaštite u grupi gojazne djece prikazani su u Tabeli 13:

**Tabela 13.** Korelacije između inflamatornih i pojedinih parametara oksidativnog stresa/antioksidativne zaštite u grupi gojazne djece

Gojazni	CRP		Vitamin D		RBP	
	r	p	r	p	r	p
TAS	0.112	0.541	-0.172	0.347	0.434	0.015
Bakar	0.440	0.013	0.133	0.477	-0.423	0.002
Cink	0.186	0.316	-0.101	0.588	-0.011	0.954

Cjeloviti prikaz statistički značajnih korelacija ( $p < 0.05$ ) između ispitivanih varijabli kod predgojaznih i gojaznih ispitanika prikazane su u Tabelama 14 i 15:

**Tabela 14.** Korelacija između antropometrijskih, biohemijskih i parametara tjelesne kompozicije kod predgojazne djece

Predgojazni	BMI	OS	OS/TV	Glu	UH	HDL	LDL	Tg	ALT	TAS	CRP	VD	Cu	Zn	RBP	IGF-1	Ins	MK	HOMA	SKP	DKP	UTM	BTM	MM	UTV
BMI	1																								
OS	.048	1																							
OS/TV	.190	.206	1																						
Glu	-.003	.081	-.044	1																					
UH	.013	-.114	-.0151	.286*	1																				
HDL	-.028	-.319*	-.380*	-.0021	.259*	1																			
LDL	-.001	-.022	0.02	-.0048	.831*	0.026	1																		
Tg	-.076	.235*	.230*	-.0112	-.0087	-.0144	-.0073	1																	
ALT	-.180	.133	-.0087	-.0141	.230*	-.0072	.220*	0.182	1																
TAS	.186	.341*	-.021	.054	.045	-.158	.156	.219	.095	1															
CRP	.053	.236*	.214	-.013	.129	-.186	.206	-.057	.263*	.110	1														
VD	-.192	.181	-.023	.175	.184	-.078	.184	0.349	.126	.200	.143	1													
Cu	-.163	-.082	-.041	.012	.346*	.001	.405*	.094	.133	-.153	.305*	.102	1												
Zn	.043	.034	-.087	-.165	.062	-.064	.074	.070	.066	-.050	-.065	-.165	.083	1											
RBP	.035	.263*	.137	.088	.146	-.086	.133	.368*	.185	.528*	-.058	.361*	-.216	.047	1										
IGF-1	.313*	.365*	-.103	.104	-.290	-.218	-.288	.200	-.017	.478	-.289	-.176	-.460	.180	.267	1									
Ins	-.048	.257	0.042	.387*	-.029	-.328*	-.0249	0.01	0.008	.203	-.013	.003	-.193	-.142	.029	.482*	1								
MK	.212	.277	0.148	-.0112	-.0087	-.0144	-.0073	0.213	.328*	.608*	.111	.037	-.049	-.009	.268	.338*	.327*	1							
HOMA	-.081	.258	0.073	.469*	-.0304	-.313*	-.0288	0.045	-.0036	.186	-.027	.031	-.234	-.150	.045	.468*	.989*	0.274	1						
SKP	.155	.218	.109	.280*	-.162	-.096	-.188	-.013	-.177	-.088	-.144	.055	-.224	-.065	-.010	.269	.113	-.115	.144	1					
DKP	-.033	.052	-.006	.116	.199	.119	.170	.160	-.088	-.065	-.137	.117	-.017	-.218	-.059	-.095	-.252	-.132	-.236	.552*	1				
UTM	-.045	.706*	0.116	0.155	-.0085	-.348*	0.005	.220*	0.035	.133	.320*	.133	.002	-.076	.219	.281	.419*	0.062	.462*	.297*	.120	1			
BTM	.134	.581*	0.107	0.062	-.269*	-.299*	-.223*	0.201	0.017	.235*	.034	-.092	-.105	.058	.136	.602*	.360*	.342*	.348*	.192	-.052	.470*	1		
MM	.134	.580*	0.106	0.062	-.270*	-.301*	-.224*	0.200	0.017	.235*	.034	-.094	-.108	.056	.135	.604*	.361*	.342*	.348*	.193	-.052	.471*	1*	1	
UTV	.134	.580*	0.106	0.062	-.268*	-.298	-.222*	0.202	0.018	.237*	.034	-.092	-.103	.057	.137	.600*	.358*	.343*	.345*	.191	-.051	.469*	1*	1*	1

\*Korelacija je značajna, BMI, OS-Obim struka, OS/TV Odnos obima struka i tjelesne visine, Glu-Glukozna natašte, UH-Ukupni kolesterol, HDL-HDL kolesterol, LDL-LDL kolesterol, Tg-Trigliceridi, ALT, TAS, CRP, VD-Vitamin D, Cu-Bakar, Zn-Cink, RBP, IGF-1, Ins-Insulin, HOMA, MK- Mokraćna kiselina, SKP, DKP, UTM-Ukupna tjelesna mast, BTM- Bezmasna tjelesna masa, MM-Mišićna masa, UTV-Ukupna tjelesna voda

U grupi predgojaznih ispitanika, vrijednosti BMI ostvaruju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa IGF-1 ( $r = 0.313$ ,  $p < 0.05$ ). Vrijednosti obima struka imaju korelaciju sa sljedećim varijablama: srednje jaku negativnu sa HDL-holesterolom ( $r = -0.319$ ); slabu pozitivnu sa trigliceridima ( $r = 0.235$ ), CRP ( $r = 0.236$ ), RBP ( $r = 0.263$ ); srednje jaku pozitivnu sa TAS ( $r = 0.341$ ), IGF-1 ( $r = 0.365$ ), mišićnom masom ( $r = 0.580$ ), ukupnom tjelesnom vodom ( $r = 0.580$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.581$ ) i jaku pozitivnu korelaciju sa ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.706$ ).

Odnos obima struka i tjelesne visine ima srednje jaku negativnu korelaciju sa HDL-holesterolom ( $r = -0.380$ ) i slabu pozitivnu korelaciju sa trigliceridima ( $r = 0.230$ ).

Vrijednosti glukoze koreliraju slabo pozitivno sa SKP ( $r = 0.280$ ) i ukupnim holesterolom ( $r = 0.286$ ), a srednje jako pozitivno sa insulinom ( $r = 0.387$ ) i HOMA-IR ( $r = 0.469$ ).

Vrijednosti ukupnog holesterola imaju slabu negativnu korelaciju sa bezmasnom tjelesnom masom ( $r = -0.269$ ), mišićnom masom ( $r = -0.270$ ); slabu pozitivnu korelaciju sa ALT ( $r = 0.230$ ), HDL-holesterolom ( $r = 0.259$ ), ukupnom količinom tjelesne vode, ( $r = 0.268$ ), glukozom ( $r = 0.286$ ); srednje jako pozitivnu sa bakrom ( $r = 0.346$ ), a jako pozitivnu sa LDL-holesterolom ( $r = 0.831$ ).

Vrijednosti HDL-holesterola koreliraju slabo negativno sa ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = -0.298$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = -0.299$ ), srednje jako negativno sa mišićnom masom ( $r = -0.301$ ), obimom struka ( $r = -0.319$ ), HOMA-IR ( $r = -0.313$ ), insulinom ( $r = -0.328$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = -0.348$ ), odnosom OS/TV ( $r = -0.380$ ), dok je slaba pozitivna korelacija postojala sa ukupnim holesterolom ( $r = 0.259$ ).

Vrijednosti LDL-holesterola pokazuju slabu negativnu korelaciju sa ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = -0.222$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = -0.223$ ), mišićnom masom ( $r = -0.224$ ), slabu pozitivnu sa ALT ( $r = 0.220$ ), srednje jako pozitivnu korelaciju sa bakrom ( $r = 0.405$ ), a jako pozitivnu korelaciju sa ukupnim holesterolom ( $r = 0.831$ ).

Vrijednosti triglicerida koreliraju slabo pozitivno sa ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.220$ ), odnosom OS/TV ( $r = 0.230$ ), obimom struka ( $r = 0.235$ ) a srednje jako sa RBP ( $r = 0.368$ ).

ALT aktivnost korelira slabo pozitivno sa LDL-holesterolom ( $r = 0.220$ ), ukupnim holesterolom ( $r = 0.230$ ) i CRP ( $r = 0.263$ ), a srednje jako pozitivno sa mokraćnom kiselinom ( $r = 0.328$ ).

Vrijednosti TAS su u slaboj pozitivnoj korelaciji sa bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.235$ ), mišićnom masom ( $r = 0.235$ ), ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.237$ ), a u srednje jakoj pozitivnoj korelaciji sa obimom struka ( $r = 0.341$ ), RBP ( $r = 0.528$ ) i mokraćnom kiselinom ( $r = 0.608$ ).

CRP vrijednosti koreliraju slabo pozitivno sa obimom struka ( $r = 0.236$ ), ALT ( $r = 0.263$ ); srednje jaka korelacija je utvrđena sa bakrom ( $r = 0.305$ ) i ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.320$ ).

Vrijednosti bakra koreliraju srednje jako negativno sa CRP ( $r = - 0.305$ ) a srednje jako pozitivno sa ukupnim holesterolom ( $r = 0.346$ ) i LDL-holesterolom ( $r = 0.405$ ),

Vrijednosti RBP koreliraju slabo pozitivno sa obimom struka ( $r = 0.263$ ), trigliceridima ( $r = 0.368$ ) i TAS ( $r = 0.528$ ).

Vrijednosti IGF-1 imaju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa BMI ( $r = 0.313$ ), mokraćnom kiselinom ( $r = 0.338$ ), obimom struka ( $r = 0.365$ ), HOMA-IR ( $r = 0.468$ ), insulinom ( $r = 0.482$ ), ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.600$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.602$ ), kao i mišićnom masom ( $r = 0.604$ ).

Vrijednosti insulina koreliraju srednje jako negativno sa HDL-holesterolom ( $r = - 0.328$ ), srednje jako pozitivno sa mokraćnom kiselinom ( $r = 0.327$ ), ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.358$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.360$ ), mišićnom masom ( $r = 0.361$ ), glukozom natašte ( $r = 0.387$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.419$ ), IGF-1 ( $r = 0.482$ ) i HOMA-IR ( $r = 0.989$ ).

HOMA-IR ima srednje-jaku negativnu korelaciju sa HDL-holesterolom ( $r = - 0.313$ ); srednje jaku pozitivnu sa ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.345$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.348$ ), mišićnom masom ( $r = 0.348$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.462$ ), IGF-1 ( $r = 0.468$ ) i glukozom ( $r = 0.469$ ), dok sa insulinom bilježi jaku pozitivnu korelaciju ( $r = 0.989$ ).

Vrijednosti mokraćne kiseline ostvaruju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa insulinom ( $r = 0.327$ ), ALT ( $r = 0.328$ ), IGF-1 ( $r = 0.338$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.342$ ), mišićnom masom ( $r = 0.342$ ), ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.343$ ) i TAS ( $r = 0.608$ ).

Vrijednosti SKP imaju slabu pozitivnu korelaciju sa glukozom ( $r = 0.280$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.297$ ), a srednje jaku pozitivnu korelaciju sa DKP ( $r = 0.552$ ).



Vrijednosti DKP srednje jako pozitivno koreliraju jedino sa SKP ( $r = 0.552$ ).

Vrijednosti ukupne količine tjelesne masti imaju srednje jako negativnu korelaciju sa HDL-cholesterolom ( $r = -0.348$ ), a slabu pozitivnu sa trigliceridima ( $r = 0.220$ ), SKP ( $r = 0.297$ ), srednje jako pozitivnu sa CRP ( $r = 0.320$ ), insulinom ( $r = 0.419$ ), HOMA-IR ( $r = 0.462$ ), ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.469$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.470$ ), mišićnom masom ( $r = 0.471$ ) kao i obimom struka ( $r = 0.706$ ).

Vrijednosti bezmasne tjelesne mase koreliraju sa sljedećim varijablama: slabo negativno sa LDL-cholesterolom ( $r = -0.223$ ), ukupnim kolesterolom ( $r = -0.269$ ), HDL-cholesterolom ( $r = -0.299$ ); slabo pozitivno sa TAS ( $r = 0.235$ ); srednje jako pozitivno sa mokraćnom kiselinom ( $r = 0.342$ ), HOMA-IR ( $r = 0.348$ ), insulinom ( $r = 0.360$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.470$ ), obimom struka ( $r = 0.581$ ) i IGF-1 ( $r = 0.602$ ).

Kada su u pitanju vrijednosti količine mišićne mase, slaba negativna korelacija postoji sa LDL-cholesterolom ( $r = -0.224$ ), ukupnim kolesterolom ( $r = -0.270$ ), HDL-cholesterolom ( $r = -0.301$ ); slaba pozitivna korelacija sa TAS ( $r = 0.235$ ), mokraćnom kiselinom ( $r = 0.342$ ), HOMA-IR ( $r = 0.348$ ), insulinom ( $r = 0.361$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.471$ ), obimom struka ( $r = 0.580$ ) i IGF-1 ( $r = 0.604$ ).

Vrijednosti ukupne količine tjelesne vode koreliraju sa sljedećim varijablama: slabo negativno sa LDL-cholesterolom ( $r = -0.222$ ), ukupnim kolesterolom ( $r = -0.268$ ); slabo pozitivno sa TAS ( $r = 0.237$ ), mokraćnom kiselinom ( $r = 0.343$ ), HOMA-IR ( $r = 0.345$ ), insulinom ( $r = 0.358$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.469$ ), obimom struka ( $r = 0.580$ ) i IGF-1 ( $r = 0.600$ ) (Tabela 14).

**Tabela 15.** Korelacija između antropometrijskih, biohemijskih i parametara tjelesne kompozicije kod gojazne djece

Gojazni	BMI	OS	OS/TV	Glu	UH	HDL	LDL	Tg	ALT	TAS	CRP	VD	Cu	Zn	RBP	IGF-1	Ins	MK	HOMA	SKP	DKP	UTM	BTM	MM	UTV
BMI	1																								
OS	-.006	1																							
OS/TV	.287	.040	1																						
Glu	.374*	.249	-0.003	1																					
UH	-.114	.027	-0.08	-0.117	1																				
HDL	-.179	-.046	0.187	-0.095	0.297	1																			
LDL	-.050	-.027	-0.137	-0.082	0.17*	-0.051	1																		
Tg	.024	.168	-0.113	0.056	-0.069	-0.322	0.311	1																	
ALT	.087	.162	-0.151	0.039	0.245	-0.006	0.219	-0.006	1																
TAS	.003	.432*	.105	.038	.236	.015	.149	.237	.293	1															
CRP	-.137	.378*	-.136	-.078	-.015	.026	.005	-.136	.201	.112	1														
VD	.298	-.403*	.282	.104	.052	.329	-.025	-.117	-.001	-.172	-.183	1													
Cu	-.161	-.052	-.106	-.085	.053	.120	.057	-.276	.146	-.109	.440*	.133	1												
Zn	-.102	-.104	.018	-.434*	.247	.217	.164	.068	.215	.050	.186	-.101	.212	1											
RBP	-.024	.100	.235	.010	.240	-.017	.176	.234	.308	.434*	-.262	.040	-.423	-.011	1										
IGF-1	.356	.136	.029	.301	-.328	-.053	-.425*	.013	-.010	.268	-.507*	-.086	-.534*	-.230	.314	1									
Ins	.320	.528*	0.232	0.184	-0.098	-0.212	-0.089	0.035	0.276	.467*	-.006	-.408*	-.369	-.098	.381	.523*	1								
MK	-.143	.486*	.459*	0.056	-0.069	-0.322	0.041	0.121	0.256	.605*	.199	-.276	.003	-.197	.128	.114	.561*	1							
HOMA	.311	.563*	0.213	0.26	-0.096	-0.218	-0.09	0.018	0.301	.454*	.030	-.398*	-.338	-.126	.369	.522*	.992*	.558*	1						
SKP	.043	.556*	-.028	.217	.001	-.058	-.043	.060	.295	.305	.181	-.351*	.008	.146	-.018	.285	.543*	.334	.559*	1					
DKP	-.058	.356*	-.230	.049	-.202	-.102	-.185	-.031	.220	-.060	.299	-.219	-.014	.315	-.115	.171	.363	.230	.388*	.708*	1				
UTM	.027	.810*	.335*	0.031	-0.131	-0.098	-0.144	0.053	0.24	.292	.429*	-.264	.166	-.111	-.044	-.053	.472*	.576*	.484*	.341*	.246	1			
BTM	.065	.599*	0.152	.335*	-0.303	0.030	-.434*	-0.020	0.023	.384*	-.039	-.345	-.119	-.215	.122	.649*	.564*	.407*	.601*	.406*	.203	.510*	1		
MM	.064	.599*	0.155	0.332	-0.306	0.027	-.436*	-0.020	0.022	.385*	-.040	-.344	-.120	-.220	.126	.650*	.568*	.414*	.604*	.405*	.201	.514*	1.000*	1	
UTV	.071	.598*	0.15	0.329	-0.321	0.030	-.450*	-0.045	0.016	.368*	-.033	-.343	-.107	-.219	.111	.650*	.568*	.414*	.604*	.379*	.183	.519*	.998*	.998*	1

\*Korelacija je značajna, BMI, OS-Obim struka, OS/TV Odnos obima struka i tjelesne visine, Glu-Glukozna natašte, UH- Ukupni kolesterol, HDL-HDL kolesterol, LDL-LDL kolesterol, Tg-Trigliceridi, ALT, TAS, CRP; VD-Vitamin D, Cu-Bakar, Zn-Cink, RBP, IGF-1, Ins-Insulin, HOMA, MK- Mokraćna kiselina, SKP, DKP, UTM-Ukupna tjelesna mast, BTM- Bezmasna tjelesna masa, MM-Mišićna masa, UTV-Ukupna tjelesna voda

U grupi gojaznih ispitanika, BMI pozitivno korelira sa glukozom ( $r = 0.374$ ).

Vrijednosti obima struka imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa vitaminom D ( $r = -0.403$ ); srednje jaku pozitivnu korelaciju sa DKP ( $r = 0.356$ ), CRP ( $r = 0.378$ ), TAS ( $r = 0.432$ ), mokraćnom kiselinom ( $r = 0.486$ ), insulinom ( $r = 0.528$ ), SKP ( $r = 0.556$ ), HOMA-IR ( $r = 0.563$ ); a veoma jaku pozitivnu korelaciju sa ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.810$ ).

Odnos obima struka i tjelesne visine ostvaruje srednje jaku pozitivnu korelaciju sa ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.335$ ) i mokraćnom kiselinom ( $r = 0.459$ ).

Vrijednosti glukoze natašte imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa cinkom ( $r = - 0.434$ ); srednje jaku pozitivnu korelaciju sa bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.335$ ) i BMI ( $r = 0.374$ ).

Vrijednosti ukupnog holesterola imaju jaku pozitivnu korelaciju sa LDL-holesterolom ( $r = 0.917$ )

Vrijednosti LDL-holesterola imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa IGF-1 ( $r = - 0.425$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = - 0.434$ ), mišićnom masom ( $r = - 0.436$ ); ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = - 0.450$ ), a sa ukupnim holesterolom ostvaruju jaku pozitivnu korelaciju ( $r = 0.917$ ).

Vrijednosti TAS imaju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.368$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.384$ ), mišićnom masom ( $r = 0.385$ ), obimom struka ( $r = 0.432$ ), RBP ( $r = 0.434$ ), HOMA-IR ( $r = 0.454$ ), insulinom ( $r = 0.467$ ) i mokraćnom kiselinom ( $r = 0.605$ ).

Vrijednosti CRP imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa IGF-1 ( $r = - 0.507$ ); srednje jaku pozitivnu korelaciju sa obimom struka ( $r = 0.378$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.429$ ) i bakrom ( $r = 0.440$ ).

Vrijednosti vitamina D imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa SKP ( $r = - 0.351$ ), HOMA-IR ( $r = - 0.398$ ), obimom struka ( $r = - 0.403$ ) i insulinom ( $r = - 0.408$ ).

Vrijednosti cinka koreliraju jedino sa glukozom natašte i to srednje jako negativno ( $r = - 0.434$ ).

Vrijednosti RBP imaju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa TAS ( $r = 0.434$ ).

Vrijednosti IGF-1 imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa LDL-holesterolom ( $r = - 0.425$ ), CRP ( $r = - 0.507$ ), bakrom ( $r = - 0.534$ ); srednje jaku pozitivnu korelaciju sa insulinom ( $r = 0.523$ ), HOMA-IR ( $r = 0.522$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.649$ ), mišićnom masom ( $r = 0.650$ ) i ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.650$ ).

Vrijednosti insulina imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa vitaminom D ( $r = - 0.408$ ); srednje jaku pozitivnu korelaciju sa TAS ( $r = 0.467$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.472$ ), IGF-1 ( $r = 0.523$ ), obimom struka ( $r = 0.528$ ), SKP ( $r = 0.543$ ), mokraćnom kiselinom ( $r = 0.561$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.564$ ), mišićnom masom ( $r = 0.568$ ), ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.568$ ) kao i jaku pozitivnu korelaciju sa HOMA-IR ( $r = 0.992$ ).

Vrijednosti mokraćne kiseline imaju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.407$ ), mišićnom masom ( $r = 0.414$ ), ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.414$ ), odnosom OS/TV ( $r = 0.459$ ), obimom struka ( $r = 0.486$ ), HOMA-IR ( $r = 0.558$ ), insulinom ( $r = 0.561$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.576$ ) i TAS ( $r = 0.605$ ).

HOMA-IR ostvaruje negativnu srednje jaku korelaciju sa vitaminom D ( $r = - 0.398$ ); srednje jaku pozitivnu korelaciju sa DKP ( $r = 0.388$ ), TAS ( $r = 0.454$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.484$ ), IGF-1 ( $r = 0.522$ ), mokraćnom kiselinom ( $r = 0.558$ ), SKP ( $r = 0.559$ ), obimom struka ( $r = 0.563$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.601$ ), mišićnom masom ( $r = 0.604$ ), ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.604$ ) i veoma jaku pozitivnu korelaciju sa insulinom ( $r = 0.992$ ).

Vrijednosti SKP imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa vitaminom D ( $r = - 0.351$ ); srednje jaku pozitivnu korelaciju sa ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.341$ ), ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.379$ ), mišićnom masom ( $r = 0.405$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.406$ ), insulinom ( $r = 0.543$ ), obimom struka ( $r = 0.556$ ), HOMA-IR ( $r = 0.559$ ) i DKP ( $r = 0.708$ ).

Vrijednosti DKP ostvaruju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa obimom struka ( $r = 0.356$ ), HOMA-IR ( $r = 0.388$ ) i SKP ( $r = 0.708$ ).

Vrijednosti ukupne tjelesne masti ostvaruju pozitivnu srednje jaku korelaciju sa odnosom OS/TV ( $r = 0.335$ ), SKP ( $r = 0.341$ ), CRP ( $r = 0.429$ ), insulinom ( $r = 0.472$ ), HOMA-IR ( $r = 0.484$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.510$ ), mišićnom masom ( $r = 0.514$ ),

ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.519$ ), mokraćnom kiselinom ( $r = 0.576$ ), a jaku pozitivnu korelaciju sa obimom struka ( $r = 0.810$ ).

Vrijednosti količine bezmasne tjelesne mase koreliraju negativno srednje jako sa LDL- kolesterolom ( $r = -0.434$ ); pozitivno srednje jako sa glukozom natašte ( $r = 0.335$ ), TAS ( $r = 0.384$ ), SKP ( $r = 0.406$ ), mokraćnom kiselinom ( $r = 0.407$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.510$ ), insulinom ( $r = 0.564$ ), obimom struka ( $r = 0.599$ ), HOMA-IR ( $r = 0.601$ ), IGF-1 ( $r = 0.649$ ); jako pozitivno sa ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.998$ ) i mišićnom masom ( $r = 1.000$ ).

Vrijednosti ukupne količine mišićne mase imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa LDL- kolesterolom ( $r = -0.436$ ); pozitivnu srednje jaku sa TAS ( $r = 0.385$ ), SKP ( $r = 0.405$ ), mokraćnom kiselinom ( $r = 0.414$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.514$ ), insulinom ( $r = 0.568$ ), obimom struka ( $r = 0.599$ ), HOMA-IR ( $r = 0.604$ ), IGF-1 ( $r = 0.650$ ), a izuzetno jaku pozitivnu sa ukupnom količinom tjelesne vode ( $r = 0.998$ ), bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 1.000$ ).

Vrijednosti ukupne količine tjelesne vode imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa LDL- kolesterolom ( $r = -0.450$ ); pozitivnu srednje jaku sa TAS ( $r = 0.368$ ), SKP ( $r = 0.379$ ), mokraćnom kiselinom ( $r = 0.414$ ), ukupnom količinom tjelesne masti ( $r = 0.519$ ), insulinom ( $r = 0.568$ ), obimom struka ( $r = 0.598$ ), HOMA-IR ( $r = 0.604$ ), IGF-1 ( $r = 0.650$ ), a izuzetno jaku pozitivnu sa bezmasnom tjelesnom masom ( $r = 0.998$ ) i mišićnom masom ( $r = 0.998$ ) (Tabela 15).

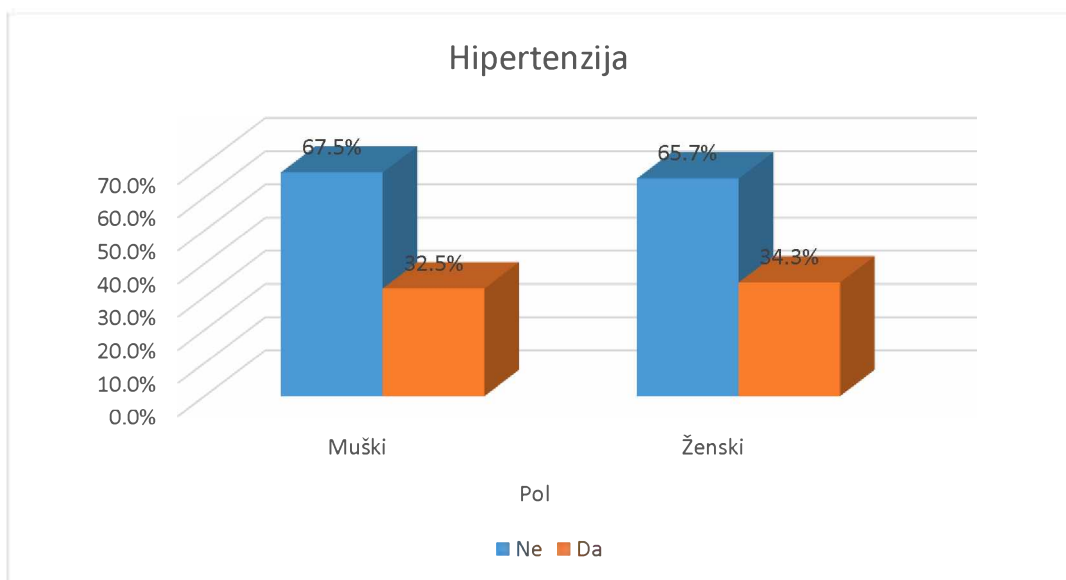
Učestalost hipertenzije kod ispitivanih dječaka i djevojčica prikazana je u Tabeli 16:

**Tabela 16.** Učestalost hipertenzije kod dječaka i djevojčica uzrasta 7 do 15 godina

Hipertenzija	Pol		Ukupno
	Muški	Ženski	
Ne	83 (67.5)	44 (65.7)	127 (66.8)
Da	40 (32.5)	23 (34.3)	63 (33.2)
Ukupno	123 (100)	67 (100)	190 (100)

$$\chi^2 = 0.064; p = 0.800$$

Učestalost hipertenzije ne razlikuje se statistički značajno po polu, ali je trećina ispitivanih dječaka i djevojčica imalo hipertenziju (Tabela 16, Grafik 5,  $\chi^2 = 0.064$ ;  $p = 0.800$ )



**Grafik 5.** Učestalost hipertenzije kod dječaka i djevojčica uzrasta 7 do 15 godina  $\chi^2 = 0.064$ ;  $p = 0.800$

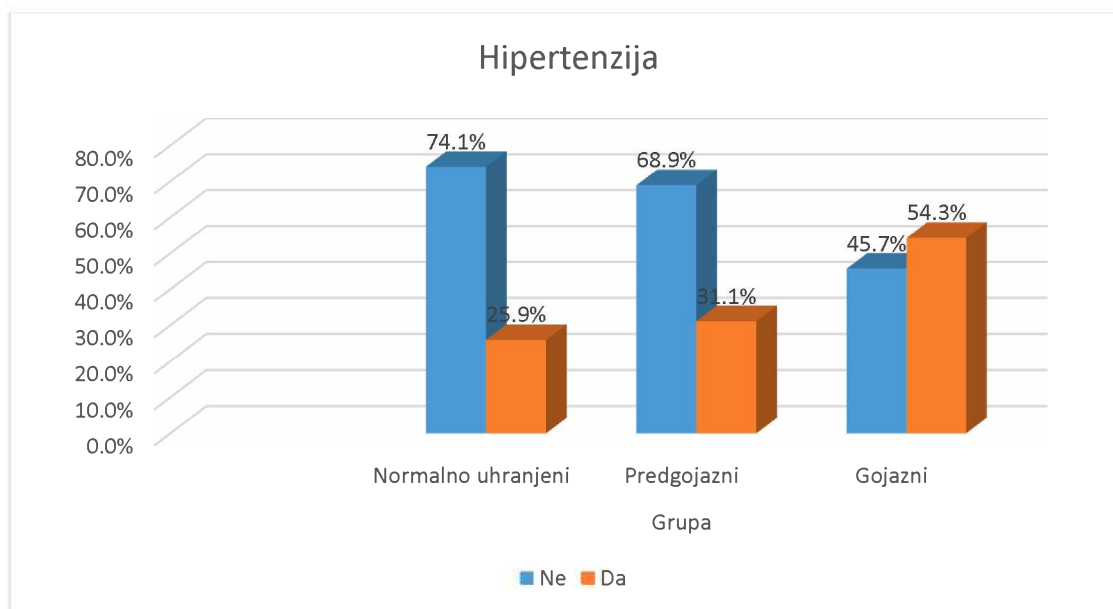
Učestalost hipertenzije u ispitivanom uzorku djece u odnosu na tri različite grupe nutritivnog statusa prikazana je u Tabeli 17:

**Tabela 17.** Prikaz učestalosti hipertenzije kod djece starosti 7-15 godina u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni, gojazni

Hipertenzija	Grupa, N (%)			Ukupno
	Normalno uhranjeni	Predgojazni	Gojazni	
Ne	60 (74.07)	51 (68.92)	16 (45.71)	127 (66.84)
Da	21 (25.92)	23 (31.08)	19 (54.28)	63 (33.15)
Ukupno	81 (100)	74 (100)	35 (100)	190 (100)

$$\chi^2 = 9.105, p = 0.011$$

Učestalost arterijske hipertenzije bila je značajno veća kod gojazne u odnosu na predgojaznu i normalno uhranjenu djecu (54.3%; 31.1%; 25.9%,  $\chi^2 = 9.105$ ,  $p = 0.011$ ) (Tabela 17, Grafik 6)



**Grafik 6.** Prikaz učestalosti hipertenzije kod djece starosti 7 do 15 godina u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni gojazni,  $\chi^2 = 9.105$ ,  $p = 0.011$

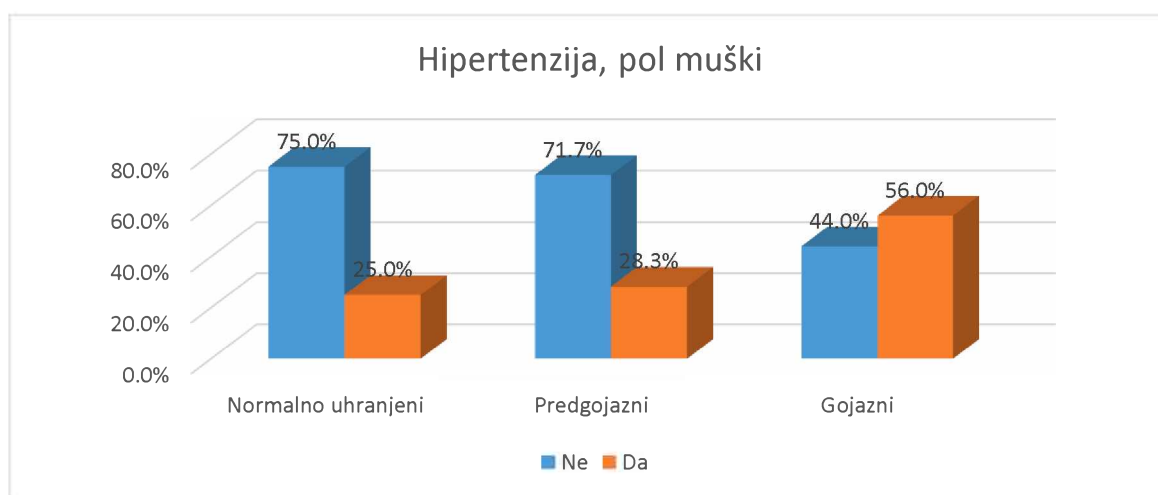
Učestalost hipertenzije kod dječaka u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni gojazni prikazana je u Tabeli 18:

**Tabela 18.** Prikaz učestalosti hipertenzije kod djece muškog pola u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni, gojazni

Hipertenzija	Grupa, N (%)			Ukupno
	Normalno uhranjeni	Predgojazni	Gojazni	
Ne	39 (75)	33 (71.73)	11 (44)	83 (67.48)
Da	13 (25)	13 (28.26)	14 (56)	40 (32.52)
Ukupno	52 (100)	46 (100)	25 (100)	123 (100)
a. Pol = Muški				

$$\chi^2 = 8.001, p = 0.018$$

Ta razlika je bila statistički značajna i kod muškog pola kod kojih 56% gojaznih dječaka ima hipertenziju ( $\chi^2 = 8.001, p = 0.018$ ), kao i kod ženskog pola gdje je 50% gojaznih djevojčica imalo hipertenziju ( $\chi^2 = 1.698, p = 0.428$ ) (Tabela 18, Grafik 7; Tabela 19, Grafik 8).



**Grafik 7.** Prikaz učestalosti hipertenzije kod djece muškog pola u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni, gojazni;  $\chi^2=8.001, p = 0.018$



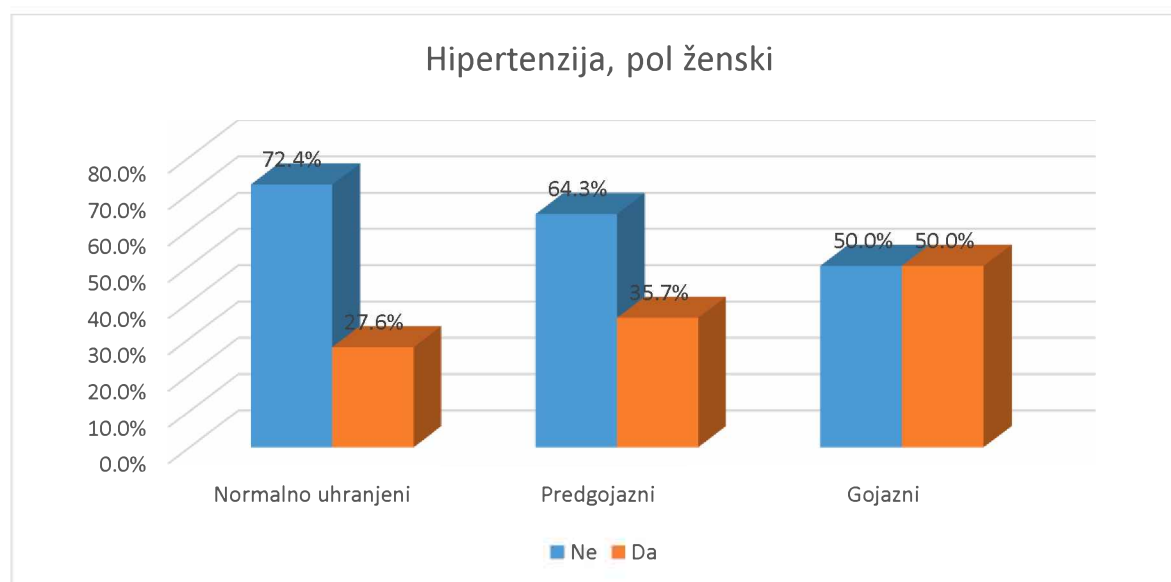
Učestalost hipertenzije kod djevojčica u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni gojazni prikazana je u Tabeli 19:

**Tabela 19.** Prikaz učestalosti hipertenzije kod djece ženskog pola u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni, gojazni

Hipertenzija	Grupa, N (%)			Ukupno
	Normalno uhranjeni	Predgojazni	Gojazni	
Ne	21 (72.41)	18 (64.28)	5 (50)	44 (65.67)
Da	8 (27.58)	10 (35.71)	5 (50)	23 (34.32)
Ukupno	29 (100)	28 (100)	10 (100)	67 (100)

a. Pol = Ženski

$\chi^2 = 8.001$ ,  $p = 0.018$



**Grafik 8.** Prikaz učestalosti hipertenzije kod djece ženskog pola u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni, gojazni;  $\chi^2 = 1.698$ ,  $p = 0.428$

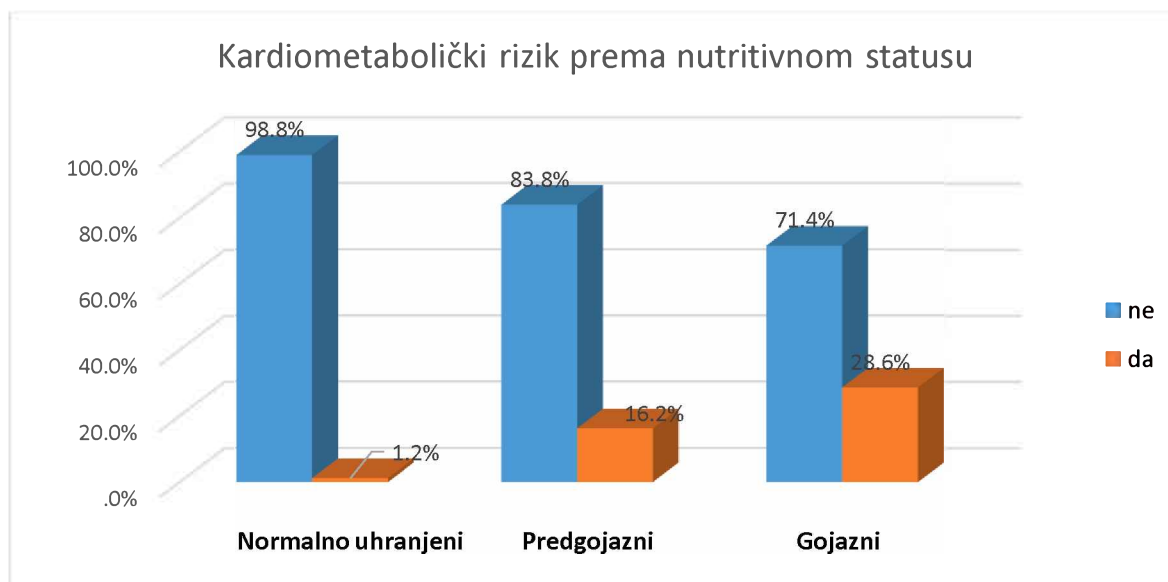
Distribucija kardiometaboličkog rizika (KMR) u odnosu na tri grupe ispitanika prema nutritivnom statusu prikazan je u Tabeli 20:

**Tabela 20.** Distribucija KMR u odnosu na grupe ispitanika prema nutritivnom statusu

KMR	Grupa, N (%)			Ukupno
	Normalno uhranjeni	Predgojazni	Gojazni	
Ne	80 (98.8)	62 (83.8%)	25 (71.4%)	167 (87.9%)
Da	1 (1.2%)	12 (16.2%)	10 (28.6%)	23 (12.1%)
Ukupno	81 (100%)	74 (100%)	35 (100%)	190 (100%)

$$\chi^2 = 29.091, p < 0.001$$

Prisustvo kardiometaboličkog rizika utvrđen je kod 16.2% predgojaznih i 28.6% gojaznih ispitanika (Tabela 20, Grafik 9;  $\chi^2 = 29.091, p < 0.001$ )



**Grafik 9.** Distribucija kardiometaboličkog rizika u odnosu na grupe ispitanika prema stepenu uhranjenosti;  $\chi^2 = 29.091, p < 0.001$

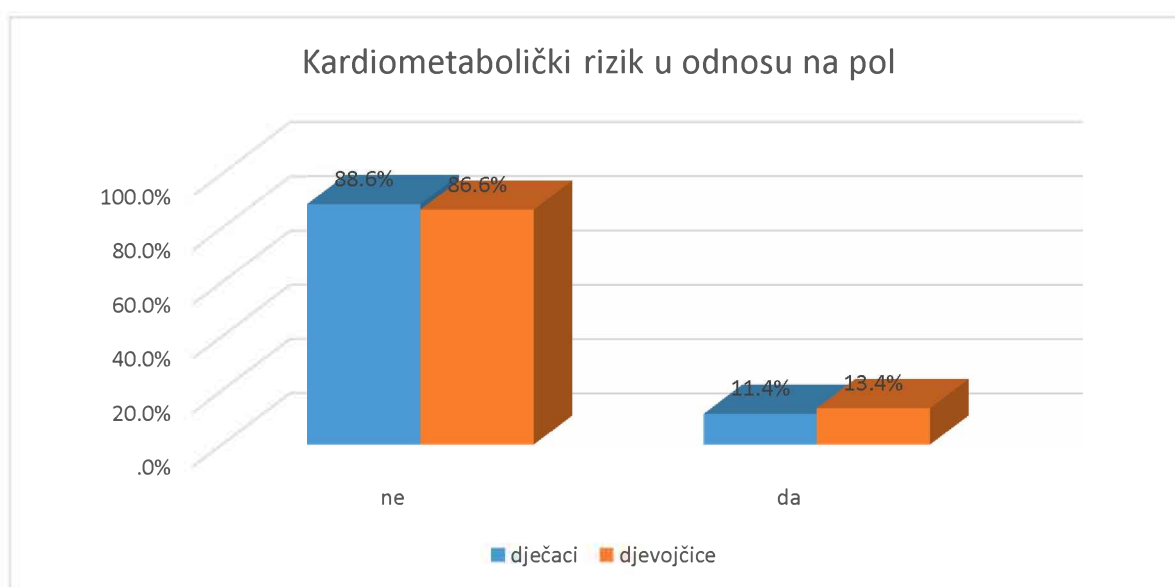
Distribucija kardiometaboličkog rizika u odnosu na pol ispitanika prikazan je u Tabeli 21:

**Tabela 21.** Distribucija kardiometaboličkog rizika u odnosu na pol ispitanika

KMR	Pol, N (%)		Ukupno
	Muški	Ženski	
Ne	109 (88.6%)	58 (%)	167 (%)
Da	14 (11.4%)	9 (13.4%)	23 (12.1%)
Ukupno	123 (100%)	67 (100%)	190 (100%)

$$\chi^2 = 0.171, p = 0.679$$

Za 13.4% djevojčica i 11.4 % dječaka je utvrđeno postojanje kardiometaboličkog rizika, u čemu nije bilo statistički značajne razlike (Tabela 21, Grafik 10;  $\chi^2=0.171$ ,  $p = 0.679$ ).



**Grafik 10.** Distribucija kardiometaboličkog rizika u odnosu na pol ispitanika;  $\chi^2 = 0.171$ ,  $p = 0.679$

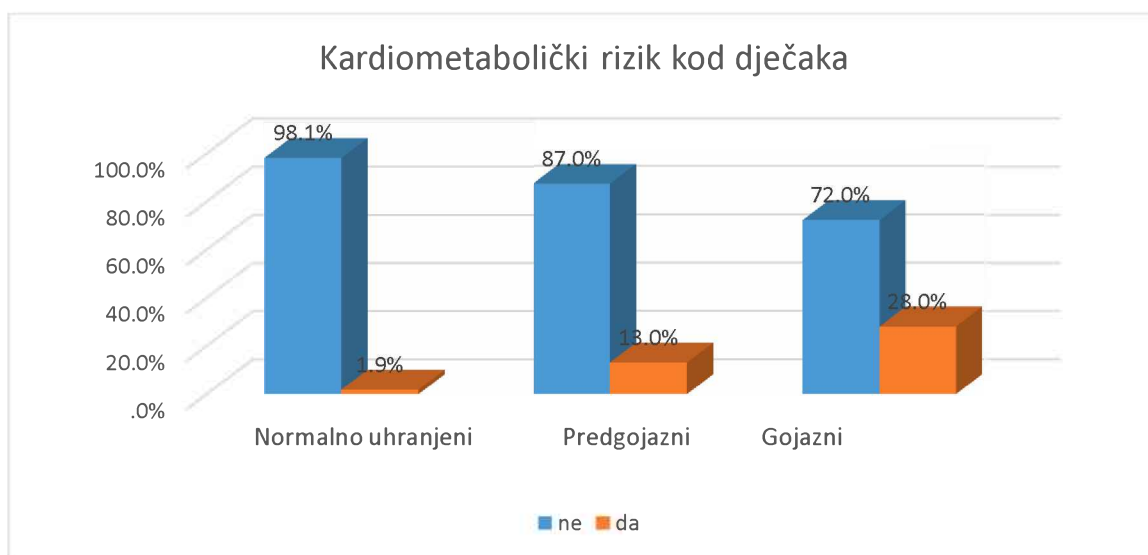
Distribucija kardiometaboličkog rizika kod dječaka u odnosu na različite nutritivne grupe prikazana je u Tabeli 22:

**Tabela 22.** Distribucija kardiometaboličkog rizika u odnosu na grupe ispitanika, dječaci

KMR	Grupa, N (%)			Ukupno
	Normalno uhranjeni	Predgojazni	Gojazni	
Ne	51 (98.1%)	40 (87.0%)	18 (72.0%)	109 (88.6%)
Da	1 (1.9%)	6 (13.0%)	7 (28.0%)	14 (11.4%)
Ukupno	52 (100%)	46 (100%)	25 (100%)	123 (100%)

$\chi^2 = 11.583$ ,  $p = 0.003$

I kod dječaka ( $\chi^2 = 11.583$ ,  $p = 0.003$ ) i kod djevojčica ( $\chi^2 = 8.400$ ,  $p = 0.015$ ) predgojazni i gojazni ispitanici imaju značajno veći procenat djece kod koje je utvrđeno postojanje kardiometaboličkog rizika u odnosu na normalno uhranjene ispitanike (Tabela 22, Tabela 23; Grafici 11 i 12). Međutim, ta razlika, iako naizgled postoji, nije statistički značajna između gojazne i predgojazne djece ( $p > 0.05$ ).



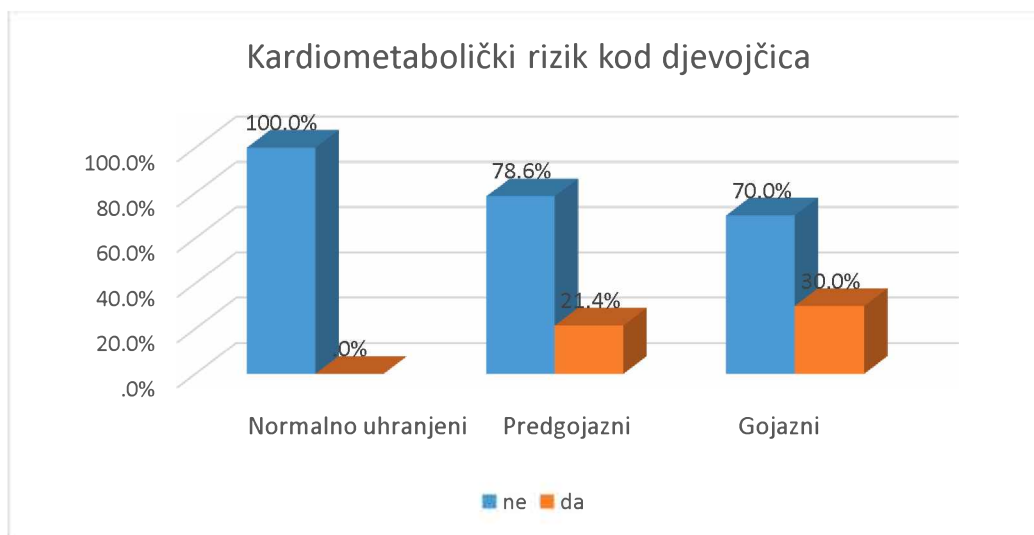
**Grafik 11.** Distribucija kardiometaboličkog rizika u odnosu na grupe ispitanika, dječaci;  $\chi^2 = 11.583$ ,  $p = 0.003$

Distribucija kardiometaboličkog rizika kod djevojčica u odnosu na različite nutritivne grupe prikazana je u Tabeli 23:

**Tabela 23.** Distribucija kardiometaboličkog rizika u odnosu na grupe ispitanika, djevojčice

KMR	Grupa, N (%)			Ukupno
	Normalno uhranjeni	Predgojazni	Gojazni	
Ne	29 (100%)	22 (78.6%)	7 (70.0%)	58 (86.6%)
Da	0 (0%)	6 (21.4%)	3 (30.0%)	9 (13.4%)
Ukupno	29 (100%)	28 (100%)	10 (100%)	67 (100%)

$\chi^2 = 8.400$ ,  $p = 0.015$



**Grafik 12.** Distribucija kardiometaboličkog rizika u odnosu na grupe ispitanika, djevojčice;

$\chi^2 = 8.400$ ,  $p = 0.015$

Ocjena mogućnosti predikcije numeričke vrijednosti kardiometaboličkog rizika na osnovu svih ispitivanih varijabli metodom standardne linearne regresije (univarijantna analiza) prikazana je u Tabeli 24:

**Tabela 24.** Standardna regresija, koeficijenti kod univarijantne analize, numerička vrijednost kardiometaboličkog rizika kao zavisna

	Nestandardizovani regresioni koeficijenti	Standardizovani regresioni koeficijenti	p	95% interval povjerenja za B	
	B	Beta		Donji	Gornji
Grupa	2.095	0.487	0.642	0.000	1.000
Pol	0.390	0.058	0.424	-0.571	1.351
Uzrast (u godinama)	0.269	0.127	0.081	-0.033	0.571
TM (kg)	0.118	0.455	0.000	0.085	0.152
TV (cm)	0.084	0.286	0.000	0.043	0.124
BMI	0.419	0.498	0.000	0.314	0.524
Obim struka (cm)	0.150	0.516	0.000	0.114	0.186
Odnos OS/TV	0.158	0.519	0.000	0.119	0.200
Glukoza (mmol/L)	3.163	0.550	0.000	2.472	3.853
Ukupni kolesterol (mmol/L)	1.146	0.310	0.000	0.640	1.653
HDL-kolesterol (mmol/L)	-3.467	-0.431	0.000	-4.511	-2.422
LDL-kolesterol (mmol/L)	1.290	0.295	0.000	0.689	1.892
Trigliceridi (mmol/L)	4.306	0.636	0.000	3.555	5.056
ALT (U/L)	0.043	0.128	0.081	-0.005	0.091
TAS (mmol/L)	6.515	0.292	0.000	3.335	9.694
CRP (mg/L)	0.053	0.034	0.645	-0.173	0.279
Vitamin D (ng/L)	0.001	0.004	0.957	-0.021	0.022
Bakar (μmol/L)	-0.001	-0.027	0.728	-0.006	0.004
Cink (μmol/L)	-0.120	-0.076	0.323	-0.359	0.119
RBP (g/L)	140.594	0.276	0.001	59.583	221.605
IGF-1 (ng/mL)	0.001	0.065	0.743	-0.006	0.009
Insulin (mU/L)	0.097	0.289	0.136	-0.033	0.226
HOMA-IR	0.472	0.329	0.087	-0.073	1.017
Mokraćna kis. (μmol/L)	0.014	0.314	0.104	-0.003	0.032
SKP (mmHg)	0.154	0.619	0.000	0.126	0.182
DKP (mmHg)	0.204	0.640	0.000	0.169	0.239
Hipertenzija	2.801	0.413	0.000	1.911	3.691
Količina masti (kg)	0.219	0.485	0.000	0.162	0.276
Procenat masti (%)	0.174	0.455	0.000	0.125	0.223
Bezmasna TM (kg)	0.126	0.363	0.000	0.080	0.173
Mišićna masa (kg)	0.132	0.360	0.000	0.083	0.181
Ukupna tjelesna voda (kg)	0.168	0.353	0.000	0.104	0.232
Ukupna tjelesna voda (%)	-0.243	-0.468	0.000	-0.309	-0.177

Model multivarijantne standardne regresije koji objašnjava 99.5% varijabiliteta numeričke vrijednosti kardiometaboličkog rizika prikazan je u Tabeli 25:

**Tabela 25.** Rezultati multivarijantne standardne regresije, numerička vrijednost KMR kao zavisna varijabla

	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	P	95% Interval povjerenja za B	
	B	Standardna greška	Beta		Donja granica	Gornja granica
Konstanta	-28.935	0.238		0.000	-29.404	-28.466
Glikemija (mmol/L)	1.938	0.034	0.330	0.000	1.872	2.005
Ukupni kolesterol (mmol/L)	1.061	0.025	0.289	0.000	1.011	1.110
HDL-kolesterol (mmol/L)	-2.252	0.056	-0.282	0.000	-2.364	-2.141
Trigliceridi (mmol/L)	2.274	0.048	0.330	0.000	2.179	2.369
SKP (mmHg)	0.077	0.002	0.308	0.000	0.073	0.080
DKP (mmHg)	0.100	0.002	0.314	0.000	0.096	0.105

Za ocjenu mogućnosti predikcije numeričke vrijednosti kardiometaboličkog rizika na osnovu svih ispitivanih varijabli primijenjena je metoda standardne linearne regresije. Nakon sprovedene univarijantne analize (Tabela 24) i ispitivanja pretpostavki za primjenu višestruke regresije u konačni model ušle su varijable: glikemija, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, trigliceridi, SKP, DKP. Ovaj model objašnjava 99.5% varijabiliteta numeričke vrijednosti kardiometaboličkog rizika. Najveći jedinstveni doprinos daju trigliceridi ( $\beta = 0.332$ ) i glikemija ( $\beta = 0.331$ ), zatim DKP ( $\beta = 0.314$ ), SKP ( $\beta = 0.308$ ), ukupni kolesterol ( $\beta = 0.289$ ) i HDL-kolesterol ( $\beta = -0.282$ ). Promjena vrijednosti triglicerida ( $SD = 0.46$ ) i glukoze ( $SD = 0.54$ ) za jedno standardno odstupanje, povećava kardiometabolički rizik za 0.33 standardne jedinice. Slično povećanje vrijednosti ukupnog kolesterola, DKP i SKP takođe povećava kardiometabolički rizik dok povećanje HDL-kolesterola za jedno standardno odstupanje koje u ovom slučaju iznosi 0.40 smanjuje kardiometabolički rizik za

0.28 standardnih jedinica (Tabela 25). S obzirom da je jedan od ciljeva utvrditi uticaj pripadnosti nekoj od kategorija uhranjenosti na vrijednosti pojedinih varijabli, iako se pripadnost grupi kao kategorijalna varijabla pokazala kao značajan prediktor za vrijednost kardiometaboličkog rizika u univarijantnoj analizi, u multivarijantnoj taj uticaj se gubi, moguće zbog izvjesnog preklapanja sa drugim nezavisnim varijablama ili zbog malog broja ispitanika u grupi gojaznih.

Rezultati logističke regresije koji identifikuju faktore koji izrazito povećavaju vjerovatnoću kardiometaboličkog rizika prikazani su u Tabeli 26:



**Tabela 26.** Univarijantna analiza, logistička binarna regresija, prisustvo kardiometaboličkog rizika kao zavisna varijabla

	Regresioni koeficijent	p	Količnik vjerovatnoće	95% IP količnika vjerovatnoće	
				Donji	Gornji
Grupa					
Grupa (1)	-3.466	0.001	0.031	0.004	0.256
Grupa (2)	-0.726	0.138	0.484	0.185	1.263
Pol	0.018	0.679	1.208	0.493	2.959
Uzrast (u godinama)	-0.003	0.982	0.997	0.747	1.331
TM (kg)	0.058	0.001	1.059	1.025	1.095
TV (cm)	0.041	0.041	1.042	1.002	1.084
BMI	0.228	0.000	1.256	1.118	1.412
Obim struka (cm)	0.078	0.000	1.081	1.040	1.124
Odnos obima struka/TV	0.093	0.000	1.098	1.058	1.225
Glukoza (mmol/L)	1.853	0.003	0.381	1.867	21.808
Ukupni kolesterol (mmol/L)	0.668	0.005	1.951	1.219	3.123
HDL-kolesterol (mmol/L)	-2.508	0.001	0.081	0.020	0.339
LDL-kolesterol (mmol/L)	0.076	0.007	2.149	1.229	3.757
Trigliceridi (mmol/L)	2.990	0.000	19.890	6.935	57.046
ALT (U/L)	0.005	0.806	1.005	0.965	1.048
TAS (mmol/L)	1.958	0.225	7.085	0.301	167.003
CRP (mg/L)	-0.019	0.870	0.981	0.785	1.227
Vitamin D (ng/L)	0.002	0.822	1.002	0.983	1.022
Bakar (μmol/L)	-0.046	0.540	0.955	0.825	1.106
Cink (μmol/L)	-0.015	0.894	0.985	0.794	1.224
RBP (g/L)	49.233	0.217	2.40	2.220	2.60
IGF-1 (ng/mL)	-1.125	0.250	0.325	0.993	1.006
Insulin (mU/L)	-1.422	0.125	0.241	0.905	1.124
HOMA-IR	-1.513	0.111	0.220	0.672	1.682
Mokraćna kiselina (μmol/L)	-2.427	0.261	0.088	0.989	1.019
SKP (mm/Hg)	0.100	0.000	1.105	1.060	1.152
DKP (mm/Hg)	0.177	0.000	1.194	1.118	1.275
Hipertenzija	2.009	0.000	7.453	2.767	20.071
Ukupna tjelesna mast (kg)	0.108	0.000	1.114	1.051	1.180
Ukupna tjelesna mast (%)	0.108	0.000	1.114	1.052	1.180
Bezmasna TM (kg)	0.059	0.009	1.061	1.015	1.109
Mišićna masa (kg)	0.061	0.009	1.063	1.015	1.114
Ukupna tjelesna voda (kg)	0.077	0.012	1.080	1.017	1.147
Ukupna tjelesna voda (%)	-0.157	0.000	0.855	0.789	0.925

Rezultati multivarijantne binarne logističke regresije i statistički model kojim se tačno klasifikuje 92.6% slučajeva kardiometaboličkog rizika predstavljeni su u Tabeli 27:

**Tabela 27.** Rezultati multivarijantne binarne logističke regresije, prisustvo KMR kao zavisna, nezavisne: glikemija, trigliceridi i prisustvo hipertenzije

	Regresioni koeficijent	p	Količnik vjerovatnoće	95% IP količnika vjerovatnoće	
				Donji	Gornji
Glikemija	2.176	0.015	8.807	1.536	50.496
Trigliceridi	3.428	0.000	30.817	7.813	121.553
Hipertenzija	2.370	0.001	10.700	2.567	44.596

Kardiometabolički rizik možemo posmatrati i kao kategorijalnu varijablu na osnovu koje je naš uzorak moguće podijeliti na djecu u dvije grupe: djeca sa kardiometaboličkim rizikom (N = 23; 11.4 %) i djeca koja nisu u kardiometaboličkom riziku (N = 167; 82.6%). U ovom slučaju da bi smo predvidjeli vjerovatnoću da će se kod djeteta razviti kardiometabolički rizik, na osnovu ispitivanih varijabli primijenjena je logistička regresija.

Da bismo ocijenili na našem uzorku koja grupa djece ima veću vjerovatnoću da bude u kardiometaboličkom riziku primijenjena je logistička regresija. Rezultati univarijantne analize (Tabela 26) ukazuju da faktori koji izrazito povećavaju vjerovatnoću rizika su: glikemija (OR = 6.381), trigliceridi (OR = 19.890) i prisustvo hipertenzije (OR = 7.453). Povećanje glikemije za 1.8 jedinica povećava vjerovatnoću za 6.38 puta ako ne uzimamo u obzir dejstvo drugih faktora. Ili povećanje triglicerida za 2.9 jedinica povećava vjerovatnoću za preko 19 puta da će dijete biti u kardiometaboličkom riziku, a ako dijete ima hipertenziju vjerovatnoća se povećava preko 7 puta. Varijable koje povećavaju vjerovatnoću KMR preko jedan put su: ukupni holesterol (OR = 1.95), LDL-holesterol (OR = 2.15), ukupna količina tjelesne masti (OR = 1.114), BMI (OR = 1.25), SKP (OR = 1.105), DKP (OR = 1.194) i obim struka (OR = 1.081). HDL-holesterol (OR = 0.08) se pokazao kao protektivni faktor, pa tako povećanje HDL-holesterola za 2.5 jedinice smanjuje kardiometabolički rizik za 92%.

Kao najprihvatljiviji multivarijantni model za naš uzorak, pokazao se model sa tri nezavisne varijable: glikemija, trigliceridi i hipertenzija (Tabela 27). Ovaj model objašnjava 31.1% ( $r^2$  prema Koks i Snellu) do 59.6% ( $r$  na kvadrat prema Nagelkerkeu) varijabiliteta kardiometaboličkog rizika i tačno klasifikuje 92.6% slučajeva. Najbolji prediktor je vrijednost triglicerida (povećanje triglicerida za 3.4 jedinice 30 puta povećava vjerovatnoću da će dijete biti u kardiometaboličkom riziku ako druge varijable iz modela ostanu nepromijenjene). Na drugom mjestu po jačini je postojanje hipertenzije (dijete koje ima hipertenziju ima deset puta veći rizik od razvoja kardiometaboličkih komplikacija od onog koji nema povišen krvni pritisak, pod uslovom da ostale varijable iz modela ostanu nepromijenjene), a zatim vrijednost glukoze (povećanje vrijednosti glukoze za 2.17 jedinica povećava vjerovatnoću za skoro 9 puta da će dijete biti u kardiometaboličkom riziku, ako druge varijable iz modela ostanu nepromijenjene).

## 5. DISKUSIJA

U velikom broju studija djece i adolescenata, povišene vrijednosti indeksa tjelesne mase, obima struka kao i odnosa obima struka i tjelesne visine bilo je povezano sa metaboličkim faktorima rizika za razvoj hroničnih bolesti (106). Među predgojaznim ispitanicima iz naše studije, pozitivne korelacije ovih antropometrijskih parametara utvrđene su sa različitim ispitivanim serumskim biomarkerima kao što su IGF-1 (BMI), trigliceridi, ukupni antioksidativni status, CRP, RBP, IGF-1, ukupna količina tjelesne masti (obim struka), trigliceridi (odnos obima struka i tjelesne visine). Serumska koncentracija HDL-holesterola je negativno korelirala sa oba parametra centralne gojaznosti kod predgojazne djece u našoj studiji. U grupi gojazne djece, pozitivna korelacija različitih ispitivanih biohemijskih, kliničkih i antropometrijskih pokazatelja utvrđena je između sledećih parametara: glikemija (BMI), ukupni antioksidativni status, CRP, insulin, HOMA-IR, mokraćna kiselina, SKP, DKP, ukupna količina tjelesne masti (obim struka), mokraćna kiselina, ukupna količina tjelesne masti (odnos obima struka i tjelesne visine). Negativna korelacija postojala je između vitamina D i obima struka kod gojazne djece. U velikoj Avonovoj longitudinalnoj studiji, BMI djece je pozitivno korelirao sa sistolnim krvnim pritiskom, serumskim trigliceridima, kao i vrijednošću CRP, što je slično našim rezultatima. Pored toga porast vrijednosti BMI za 1 kg/m<sup>2</sup> bio je povezan sa porastom LDL i padom HDL-holesterola čime je pokazano da kod gojazne prepubertetske djece u Velikoj Britaniji postoji snažna asocijacija suficita u masnom tkivu sa porastom krvnog pritiska, izmjenom holesterolskih frakcija, veoma slično kao i kod odraslih sa istom dijagnozom, ali i dijelom rezultata našeg istraživanja (107). U brojnim istraživanjima dječije gojaznosti BMI i obim struka, a naročito odnos obima struka i tjelesne visine djeteta, davali su dobar uvid u postojanje centralne gojaznosti, koja se naročito povezuje sa različitim kardiometaboličkim faktorima rizika, a što je slučaj i sa našom studijom (106, 107).

Prosječna vrijednost glikemije značajno se razlikovala između ispitivanih grupa. Predgojazna i gojazna djeca imala su više vrijednosti glukoze u serumu u odnosu na

njihove normalno uhranjene vršnjake, što je i bilo očekivano s obzirom na od ranije poznat uticaj gojaznosti na poremećaj homeostaze ugljenih hidrata (108). Pored toga, vrijednost glikemije pozitivno je korelirala sa vrijednostima sistolnog krvnog pritiska, ukupnog holesterola, insulina, i indeksa insulinske rezistencije u grupi predgojaznih kao i indeksom tjelesne mase u grupi gojaznih ispitanika, konvencionalnim faktorima rizika za razvoj kardiom metaboličkih komplikacija kod gojaznih osoba, a što je u saglasnosti sa velikim brojem dosadašnjih istraživanja (109). Pri tome, vrijednosti glukoze u serumu naših gojaznih ispitanika negativno su korelirale sa vrijednostima antioksidantnog oligoelementa - cinka u serumu. Iako nije utvrđena korelacija između ukupnog antioksidativnog statusa i glikemije kod gojaznih, poznato je da u nekim slučajevima hronični porast serumskih slobodnih masnih kiselina u organizmu gojaznog djeteta može da dovede do poremećaja metabolizma glukoze a da se kao rezultat javlja povećana produkcija slobodnih kiseoničnih radikala od strane „prepunjenih“ mitohondrija, nastalih na terenu akumulacije viška supstrata za produkciju energije (110). I u grupi predgojaznih i gojaznih ispitanika vrijednosti bazalnog insulina u serumu kao i HOMA indeksa insulinske rezistencije bile su značajno više u odnosu na njihove normalno uhranjene vršnjake. Slično našim rezultatima, prisustvo insulinske rezistencije dokazano je i kod gojaznih egipatskih ispitanika (71). Pored toga, u našem uzorku, vrijednost insulina pozitivno je korelirala sa mokraćnom kiselinom, ukupnom količinom tjelesne masti (predgojazni), obimom struka, ukupnim antioksidativnim statusom i sistolnim krvnim pritiskom (gojazni) kao i većinom parametara tjelesne kompozicije određene bioimpedancijom u obe ispitivane grupe, dok je negativna korelacija postojala sa HDL-holesterolom (predgojazni). Kao što je to slučaj sa našim rezultatima, neka istraživanja su pokazala pozitivnu korelaciju između mokraćne kiseline i insulina kod gojazne djece. Pretpostavlja se da bi hiperinsulinemija uzrokovana gojaznošću mogla da stimuliše renalnu apsorpciju mokraćne kiseline, i na taj način dovede do hiperurikemije, koja se dosadašnjim istraživanjima takođe navodi i kao marker metaboličkog sindroma kod djece i odraslih (111). Posebna je zanimljiva pozitivna korelacija insulina i ukupnog antioksidativnog statusa u grupi gojazne djece, koja je utvrđena i u nekim drugim istraživanjima sprovedenim među gojaznim adolescentima

(112), koja ide u prilog navodima o povezanosti insulinske rezistencije i oksidativnog stresa kao čestih udruženih pratilaca gojaznosti.

Kod gojaznih, paralelno sa poremećajem metabolizma ugljenih hidrata postoji i disregulacija metabolizma lipida već u najmlađem uzrastu (113), što se pokazalo i među našim ispitanicima. Naime, vrijednost LDL-holesterola značajno je bila viša u grupi gojaznih ispitanika u odnosu na normalno uhranjene, trigliceridi u serumu su bili značajno viši i kod gojaznih i kod predgojaznih u odnosu na djecu normalnog nutritivnog statusa, dok je HDL holesterolska frakcija bila značajno viša u serumu normalno uhranjene djece u odnosu na grupu predgojaznih i gojaznih. Slično, Oliver i saradnici utvrdili su da su gojazni ispitanici imali značajne varijacije lipidnog profila u odnosu na kontrolnu grupu: povišen ukupni i LDL-holesterol, povišene trigliceride, kao i snižen HDL-holesterol (114).

Pored toga, ukupni kolesterol u serumu kod naših predgojaznih ispitanika pozitivno je korelirao sa vrijednostima LDL-holesterola (takode i u grupi gojaznih), HDL-holesterola, glikemijom i serumskom aktivnošću ALT. U istoj grupi, vrijednost HDL-holesterola je negativno korelirala sa vrijednostima ukupne tjelesne masti, obimom struka kao i odnosom obima struka i tjelesne visine djeteta.

Vrijednost triglicerida u serumu predgojazne djece pozitivno je korelirala sa vrijednošću ukupne količine tjelesne masti, obimom struka, odnosom obima struka i tjelesne visine ali i proinflamatornim adipokinom RBP. Za razliku od bolje proučenog uticaja RBP na razvoj insulinske rezistencije, literaturni podaci su siromašniji kada je u pitanju odnos RBP i metabolizma lipida. Povezanost serumskih triglicerida i RBP opisali su Christou i sar., dok Klöting i sar. od svih adipokina predlažu upravo serumsku koncentraciju RBP u smislu najboljeg prediktora ne samo insulinske rezistencije već i vjerodostojnog pokazatelja visceralne gojaznosti koja se tradicionalno dovodi u vezu sa dislipidemijom, što je slično i sa našom studijom gdje je vrijednost RBP u serumu pozitivno korelirala sa pokazateljima centralne gojaznosti predgojaznih ispitanika (115, 116).

U našem uzorku, u grupi predgojaznih ispitanika, utvrđena je pozitivna korelacija ukupnog holesterola i bakra u serumu. Novija istraživanja u svijetu sve češće donose podatke o

interakciji lipida i bakra, međutim složeni molekularni mehanizmi dislipidemija uslovljenih alteracijom vrijednosti bakra u organizmu i dalje su uglavnom nepoznati (117).

Fiziološka koncentracija HDL-holesterola u serumu predstavlja tradicionalni nezavisni protektivni činilac kada je u pitanju nastanak kardiometaboličkih bolesti (113). Među predgojaznim polaznicima našeg istraživanja niže koncentracije HDL-holesterola su pozitivno korelirale sa nekim klasičnim kardiometaboličkim faktorima rizika poput hiperinsulinemije, zatim parametrima centralne gojaznosti, što je konkordantno sa velikim brojem svjetskih studija (118, 119). Mali broj studija u svijetu istraživao je povezanost serumskih lipida i ukupne tjelesne vode u organizmu, određene električnom bioimpedancijom. U našem uzorku, predgojazni i gojazni ispitanici imali su veću količinu ukupne tjelesne vode u odnosu na njihove normalno uhranjene vršnjake, što je u skladu sa rezultatima jednog dijela naučne javnosti (120). Istovremeno, u našem uzorku utvrđena je negativna korelacija između ukupne količine tjelesne vode i LDL-holesterola u grupi gojaznih i predgojaznih ispitanika. Jedno od istraživanja (121) pokazalo je da djeca sa nižom količinom ukupne tjelesne vode utvrđene električnom bioimpedancijom imaju snižene vrijednosti HDL-holesterola u serumu, uz istovremeno povišenu LDL-holesterolsku frakciju, što je saglasno sa dijelom naših rezultata. Ova zanimljiva tvrdnja objašnjava se pretpostavkom da unos čiste vode doprinosi efikasnijoj oksidaciji masnih kiselina, zbog toga što je ovaj proces najizraženiji pri niskoj koncentraciji insulina u krvi, budući da voda ne sadrži ugljene hidrate i ne inicira porast insulinemije (121). Štaviše, jedna studija je pokazala da je unos čiste vode u količini od litar i više na dan povezan sa padom serumske koncentracije triglicerida, ukupnog i LDL-holesterola u roku od godinu dana (122).

U našem uzorku, metabolički sindrom bio je prisutan u značajnom procentu kod predgojaznih (9.8%) i gojaznih dječaka i djevojčica (11.4%). Značajno je naglasiti da kod normalno uhranjene djece nije zabilježen niti jedan slučaj metaboličkog sindroma. Slične rezultate kada je prevalenca metaboličkog sindroma u pitanju (9.6%) bilježe Dejavitte i sar. u svojoj studiji na 354 predgojazna i gojazna ispitanika adolescentskog uzrasta (123). Ovi i rezultati drugih studija snažno i nedvosmisleno ukazuju na povezanost gojaznosti i metaboličkog sindroma, kao i na potrebu za ranom identifikacijom komponenti

metaboličkog sindroma kod gojaznih subjekata u cilju prevencije nastanka kardiovaskularnih komplikacija u kasnije u toku života kod oboljelih (123).

Insulinska rezistencija je takođe značajno više bila prisutna kod predgojazne i gojazne djece u odnosu na normalno uhranjenu kada je naš uzorak u pitanju, dodatno imajući u vidu da je korišten strožiji kriterijum za definisanje insulinske rezistencije ( $\text{HOMA IR} \geq 3.4$ ) nego u jednom broju studija ( $\text{HOMA IR} \geq 2.5$ ) (49). Brojne studije saopštile su slične rezultate, potvrđujući tezu da je insulinska rezistencija nastala na terenu gojaznosti patološko stanje koje je uključeno u patogenezu dijabetes melitusa tipa 2 i kod djece i kod odraslih (124). Koegzistiranje faktora udruženih sa povišenim rizikom za razvoj dijabetes melitusa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti definiše se kao ukupni kardiometabolički rizik. Prevalenca ovih riziko-faktora značajno raste sa gojaznošću (125). Kao superiorni indikatori kardiometaboličkog rizika utvrđeni metodom računanja Z skora pokazala su se dva laboratorijska i jedan klinički pokazatelj i to glikemija, trigliceridi i arterijska hipertenzija, koji tačno klasifikuje 92.6% slučajeva kardiometaboličkog rizika kod gojazne djece. Prisustvo kardiometaboličkog rizika utvrđeno je kod 16.2% predgojazne i 28.6% gojazne djece. Rezultati naše studije nedvosmisleno pokazuju da i u grupi predgojaznih/gojaznih dječaka kao i predgojaznih/gojaznih djevojčica postoji više djece sa rizikom od razvoja kardiometaboličkih komplikacija u odnosu na normalno uhranjene ispitanike. Slične rezultate u pogledu povezanosti gojaznosti i rizika od razvoja kardiometaboličkih komplikacija prezentovali su i Nyström i sar. (126). Istovremeno, povećanje HDL-holesterola u serumu uticalo je na smanjenje kardiometaboličkog rizika kod ispitivane djece.

Povišena serumska aktivnost ALT prepoznata je kao rani marker nealkoholne bolesti jetre koja nastaje kao jedna od mogućih komplikacija kod gojazne djece (127). Među ispitanicima u našoj studiji, ALT aktivnost medijana bila je statistički značajno veća kod predgojazne i gojazne djece u odnosu na normalno uhranjenu. Pored toga, u grupi predgojazne djece, aktivnost ALT pozitivno je korelirala sa vrijednošću CRP u serumu, ukupnim i LDL-holesterolom i mokraćnom kiselinom. Ovakvi rezultati ukazuju na moguću povezanost povišene serumske aktivnosti ALT sa nekim od tradicionalnih faktora



kardiometaboličkog rizika poput patološkog lipidograma što je konkordantno sa nalazima drugih istraživanja (34, 128). Povišene ALT aktivnosti sa inflamatornim i parametrima pokazali su i rezultati drugih, najnovijih istraživanja (129). Imajući u vidu narušenu homeostazu lipida među našim predgojaznim i gojaznim ispitanicima i pojačan priliv masnih kiselina prevashodno u jetru, podrazumijeva i stimulisani mitohondrijalni odgovor hepatocita koji vodi u pojačanu produkciju slobodnih radikala, koji potom vrše oštećenje ovih ćelija što je i rezultovano porastom serumske aktivnosti ALT (128). Pojedini autori sugerišu da laboratorijsko određivanje serumske aktivnosti ALT kod gojaznih može da prevaziđe tradicionalnu ulogu markera nekroze hepatocita uslijed pretjerane akumulacije lipida i generisanja oksidativnog stresa, već njena povišena aktivnost može da se tumači i kao prediktivni faktor za razvoj kardiometaboličkih komplikacija kod gojazne djece i odraslih uopšte (130).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je serumski proinflamatorni marker CRP značajno povišen u grupi predgojazne i gojazne djece u odnosu na njihove normalno uhranjene vršnjake. Sličan porast markera inflamacije kod ispitivane gojazne djece i odraslih dokazano je u velikom broju istraživanja (131, 132) potkrepljujući činjenicu da je višak adipoznosti snažno povezan sa inflamacijom niskog stepena, budući da akumulacija lipida u adipocitima posredno stimuliše jetru da proizvodi sistemski proinflamatorni odgovor koji se upravo može identifikovati preko porasta CRP u serumu pacijenta (133). U prilog tome, veliki broj studija, među kojima je i jedna korejska sa preko 23000 ispitanika, upućuju upravo na povezanost povišene koncentracije CRP u serumu i povećanog rizika od razvoja metaboličkih oboljenja, u prvom redu dijabetes melitusa tipa 2 (134). U našoj studiji, u grupi predgojaznih ispitanika, pozitivna korelacija utvrđena je između vrijednosti CRP i obima struka, ukupne količine tjelesne masti, aktivnosti ALT i bakra u serumu. U grupi gojaznih ispitanika, vrijednost CRP je pozitivno korelirala sa vrijednostima obima struka, ukupne količine tjelesne masti, bakra, dok je negativna korelacija utvrđena sa vrijednostima IGF-1. Slična korelacija između BMI i parametara gojaznosti određenih bioimpedancijom i serumskog nivoa CRP nađena je u meksičkoj studiji, čime je pokazano da je već kod gojazne djece školskog uzrasta jasno prisutna subklinička inflamacija,

manifestovana porastom CRP u serumu (131). Kod ispitanika u studiji koja je obuhvatila originalne naučne članke objavljene u Engleskoj u periodu od 1990-2009. godine, mjere abdominalne gojaznosti bile su povezane sa sistemskom inflamacijom iskazanom povišenom serumskom vrijednošću CRP, što je saglasno sa našim rezultatima, pri čemu je opisana reverzibilnost inflamatornih markera sa gubitkom tjelesne mase i popravljanjem vrijednosti BMI (135). Zanimljiva je uočena negativna korelacija između vrijednosti CRP, kao proinflatornog markera i IGF-1 kod polaznika naše studije. Neke studije su se bavile istraživanjem uticaja povezanosti inflamacije, IGF-osovine i metaboličkog sindroma, i pokazale da IGF-osovina kao i mehanizmi inflamacije posjeduju blisku biološku vezu. Citokini, koji istovremeno imaju ulogu u regulaciji produkcije CRP u jetri, istovremeno snižavaju vrijednosti cirkulišućeg IGF-1, na način što djeluju inhibitoryno, preko hormona rasta, koji kontroliše produkciju IGF-1, ili razvijajući rezistenciju na dejstvo ovog hormona. Sa druge strane, IGF-1 djeluje stimulatивно na produkciju različitih proinflatornih citokina od strane makrofaga i monocita, čime se krug zatvara. (136).

RBP se danas smatra jednim od mogućih činilaca koji se dovode u vezu sa razvojem komorbiditeta gojaznosti, već u dječijem uzrastu (137). Međutim, upoređujući tri grupe ispitanika različitog nutritivnog statusa, nismo utvrdili značajnu razliku vrijednosti serumskog RBP među njima. Sa druge strane, u grupi predgojazne djece, pozitivna korelacija postojala je između vrijednosti RBP i obima struka, triglicerida, ukupnog antioksidativnog statusa. U grupi gojazne djece, vrijednost RBP je pozitivno korelirala sa ukupnim antioksidativnim statusom dok je negativna korelacija zabilježena sa vrijednostima bakra u serumu. Neki autori opisali su povezanost vrijednosti RBP i parametara insulinske rezistencije (138), što nije slučaj sa našim rezultatima. Neka istraživanja pokazala su povišenu serumsku koncentraciju RBP kod gojaznih adolescenata u poređenju sa adolescentima normalne tjelesne mase. Analogno tome, porast RBP proporcionalan porastu BMI kod djece utvrdili su Chielle i sar. (139). Slično našim rezultatima, Boyraz i sar. utvrdili su pozitivnu korelaciju između obima struka i vrijednosti RBP u serumu ispitivane gojazne djece i adolescenata (140). Nasuprot tome, jedan broj autora iznosi drugačije podatke prema kojima RBP nije korelirao sa BMI njihovih

ispitanika, niti sa bilo kojim parametrom tjelesne kompozicije istih (141). U nekim istraživanjima RBP je značajno korelirao sa dislipidemijom (140, 141), što je djelimično saglasno sa našim rezultatima, zatim srednjom vrijednošću sistolnog krvnog pritiska (55) kod gojazne djece, dok se ova korelacija, bilo da je u pitanju sistolni ili dijastolni krvni pritisak, gubila nakon korekcije tjelesne mase (55). Među ispitanicima u našoj studiji nije dokazana povezanost između RBP i arterijske hipertenzije. Novija istraživanja ipak ne odustaju od procjene eventualne važnosti RBP u predikciji metaboličkog sindroma kod djece sa povišenim serumskim nivoom ovog adipokina, te je od nekih autora predlagan kao marker koji bi mogao da bude inkorporiran u modele procjene rizika za razvoj kardiom metaboličkih oboljenja u adultnoj životnoj dobi čak i kod negojazne djece (142).

Hronična elevacija biomarkera oksidativnog stresa može da bude indukovana između ostalog i gojaznošću (143). Višak masnog tkiva proizvodi slobodne kiseonične radikale koji predstavljaju okidač za razvoj oksidativnog stresa (128, 144). Naša studija je pokazala da su pored markera inflamacije i posredni pokazatelji oksidativnog stresa nedvosmisleno povezani sa predgojaznošću i gojaznošću ispitivane djece, što je u skladu sa rezultatima istraživanja jednog broja autora (128, 145). Naime, ove i slične studije (146) utvrdile su na prvi pogled neočekivan porast ukupnog antioksidativnog statusa kod djece sa visceralnim tipom gojaznosti, koji je čak pozitivno korelirao sa jednim brojem faktora rizika za razvoj kardiom metaboličkih komplikacija. Patofiziološko objašnjenje leži u snažnoj aktivaciji antioksidantnih mehanizama u cilju održavanja ravnoteže narušene porastom oksidativnog stresa kojeg nalazimo u gojaznosti (128). U našoj studiji utvrđena je pozitivna korelacija između ukupnog antioksidativnog statusa i vrijednosti proinflamatornog adipokina RBP, obima struka, mokraćne kiseline kao i nekih parametara tjelesne kompozicije, kod predgojaznih ispitanika. U grupi gojazne djece, ukupni antioksidativni status pozitivno je korelirao sa vrijednostima obima struka, RBP, insulina, HOMA-IR i mokraćne kiseline. Povezanost mjera centralne gojaznosti poput obima struka i oksidativnog stresa kod gojazne djece opisali su i drugi autori (147). U uvodu je već naglašeno da porast koncentracije RBP u serumu gojazne djece može da ima ulogu u razvoju disfunkcije beta-ćelija pankreasa i insulinske rezistencije, što je opet u značajnoj vezi sa oksidativnim

stresom koji nedvosmisleno doprinosi lošijem odgovoru perifernih ćelija na dejstvo insulina (148). Istraživanje u Kaliforniji u kojem su učestvovala djeca uzrasta 12 godina, pokazalo je da je jedan od direktnih markera oksidativnog stresa bio značajno povišen kod gojaznih ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu, dok su antioksidansi poput superoksid-dismutaze i glutation-peroksidaze bili umjereno sniženi, bez utvrđene razlike između dječaka i djevojčica (114). Povezanost RBP sa markerima oksidativnog stresa kao i insulinskom rezistencijom opisana je u nekim preglednim radovima. Naime u velikom broju radova utvrđena je povezanost inflamatornog RBP i markera oksidativnog stresa, kao i insulinske rezistencije sa različitim parametrima oksidativnog stresa, ili u našem slučaju, ukupnog antioksidativnog statusa kao indirektnog pokazatelja oksidativnog stresa kod gojazne djece (128, 149). Ove i druge studije sugerišu da su mehanizmi hroničnog zapaljenja kao i oksidativnog stresa, koji se kod gojaznih adulta navode kao jedan od osnovnih patofizioloških supstrata za nastanak kardiometaboličkih komplikacija, već u dječijem uzrastu uveliko aktivirani ukoliko kod djece postoji suficit u tjelesnoj masi, tačnije masnom tkivu (114, 150).

I u grupi predgojaznih i gojaznih ispitanika, serumska koncentracija mokraćne kiseline bila je značajno viša u odnosu na normalno uhranjene. Neka istraživanja dokazala su snažnu korelaciju između serumskih vrijednosti mokraćne kiseline i brojnih činilaca kardiometaboličkih oboljenja kod odraslih (151). Među našim predgojaznim ispitanicima pozitivna korelacija vrijednosti mokraćne kiseline utvrđena sa ukupnim antioksidativnim statusom, IGF-1, insulinemijom, HOMA-IR, ALT aktivnošću, kao i nekim parametrima tjelesne kompozicije. U grupi gojazne djece, pozitivna korelacija je utvrđena između vrijednosti mokraćne kiseline i obima struka, odnosa obima struka i tjelesne visine, ukupnog antioksidativnog statusa, insulina i HOMA-IR. Slično našem istraživanju, brojne studije saopštile su rezultate u kojima je mokraćna kiselina pozitivno korelirala sa parametrima insulinske rezistencije (152, 153, 154). Iako u fiziološkim koncentracijama mokraćna kiselina može da ispoljava antioksidantni efekat, povećanje serumske koncentracije ovoga markera može da znači promjenu uloge u prooksidantnu. Naime, kroz sam proces stvaranja mokraćne kiseline, u čemu važnu funkciju obavlja enzim ksantin oksidaza, nastaju slobodni

radikali kao i vodonik-peroksid, koji pak može da reaguje sa endotelnim azot-monoksidom i produkuje peroksinitrit, koji je poznat kao moćan oksidišući agens (154). Rezultati našeg ispitivanja nisu pokazali statistički značajne razlike oligoelemenata bakra i cinka u serumu predgojazne i gojazne djece u poređenju sa normalno uhranjenom djecom. Sa druge strane, kod ispitanika u našoj studiji utvrđena je pozitivna korelacija između bakra i CRP, ukupnog holesterola i LDL holesterolske frakcije u serumu (predgojazni ispitanici), kao i bakra i CRP (gojazni ispitanici). U egipatskoj studiji sprovedenoj među djecom i adolescentima, uočen je porast serumskog bakra kod gojaznih subjekata, istovremeno praćen i porastom inflamatornih parametara, ukupnog i LDL-holesterola, triglicerida kod gojaznih dječaka, kao i snižene koncentracije HDL-holesterola kod gojaznih djevojčica, što se djelimično poklapa sa rezultatima našega istraživanja. Istovremeno je uočena niža koncentracija cinka u serumu kod gojaznih ispitanika oba pola u odnosu na kontrolnu grupu, što, iako očekivano, među našim predgojaznim i gojaznim subjektima nije dokazano (66). Poljska studija, ispitujući razlike u serumskoj koncentraciji elemenata u tragu kod gojazne i negojazne djece utvrdila je značajno sniženu serumsku koncentraciju cinka kod gojaznih ispitanika oba pola kao i negativnu korelaciju cinka i bakra sa BMI djevojčica, ukazujući na potrebu određivanja cinka kod gojazne djece kako bi se izbjegle posljedice insuficijencije ovog oligoelementa (69). Ono što je naša studija pokazala jeste negativna korelacija vrijednosti cinka u serumu i glikemije u grupi gojazne djece. Slično, Garcia i sar. su utvrdili povezanost sniženih vrijednosti cinka kod gojazne djece sa insulinskom rezistencijom (155). Bez obzira na činjenicu da nismo dokazali snižene koncentracije cinka u serumu predgojazne i gojazne djece, ostavljen je prostor hipotezi da snižena vrijednost antioksidantnog oligoelementa cinka u serumu gojaznih dječaka i djevojčica može da utiče promotivno na razvoj oksidativnog stresa kao i nastanak kardiometaboličkih komplikacija u daljem toku bolesti (71).

U ravni sa našim rezultatima, l'Allemand i sar. pronašli su da je IGF-1 koncentracija u serumu bila značajno veća kod gojaznih ispitivanih subjekata u odnosu na normalno uhranjene (156). U nedavno spovedenom istraživanju Ricco i sar. pronašli su značajno veću ekspresiju IGF-1 receptora za mitohondrijalnu ribonukleinsku kiselinu kod gojazne djece u

odnosu na kontrolnu grupu (157). Moguće objašnjenje za ovakve rezultate jeste da kod gojaznosti većinom uočavamo hiperinsulinemiju, veću ekspresiju hepatičnih receptora za hormon rasta kao i nižu koncentraciju IGF-1 vezujućeg proteina, što rezultira porastom slobodnog IGF-1 u serumu (26, 156). Nasuprot ovim saznanjima, neka istraživanja pokazala su niže vrijednosti IGF-1 kod gojaznih u odnosu na normalno uhranjenu djecu (159). Međutim, Inzaghi i sar. u retrospektivnoj studiji sprovedenoj na 574 gojazna subjekta nisu pronašli značajnu razliku u koncentraciji IGF-1 između grupe gojaznih i normalno uhranjenih ispitanika (160). Naši rezultati pokazali su pozitivnu korelaciju IGF-1 sa glikemijom, insulinom i HOMA-IR. Nasuprot velikom broju studija koje su utvrdile negativnu vezu između IGF-1 i glikemije, rezultate slične našima saopštili su i Drogan i sar., sugerišući mogućnost da IGF-1 u određenim okolnostima može da ispolji i sasvim suprotno dejstvo na homeostazu glukoze od konvencionalno prihvaćenog (161). Ono što je zanimljivo, istraživanja širom svijeta pokazala su da i visoke i niske koncentracije IGF-1 povezane sa nastankom glukozne intolerancije, kao i povišenog rizika od razvoja dijabetes melitusa tipa 2 (162). Ovako oprečni rezultati jasno upućuju na potrebu za daljim ispitivanjem uloge IGF-1 u poremećaju homeostaze ugljenih hidrata kod gojaznih subjekata.

Kod predgojaznih i gojaznih ispitanika u našem istraživanju utvrđena je niža serumska koncentracija ukupnog vitamina D, a što se podudara sa rezultatima brojnih drugih studija u kojima je opisan obrnuto proporcionalan odnos između koncentracije vitamina D u serumu i adipoznosti (163). Pored ovoga, u grupi gojaznih ispitanika, utvrđena je negativna korelacija između serumskih vrijednosti vitamina D i obima struka, sistolnog krvnog pritiska, kao i vitamina D, bazalnog insulina i indeksa insulinske rezistencije. Uopšteno, hipovitaminoza D kod predgojazne i gojazne djece utvrđena je u mnogim studijama, često udružena sa drugim zdravstvenim problemima poput insulinske rezistencije (163, 164). U meta analizi opservacionih studija, vitamin D deficijencija utvrđena je kod gojaznih subjekata nezavisno od uzrasta kao i pri tom korištenih „cut-off“ vrijednosti za definiciju vitamin D deficijencije (165). Takođe, jedan broj naučnih istraživanja utvrdio je povezanost između niskih serumskih koncentracija vitamina D i povišenih markera inflamacije kod

gojazne djece (166), što pak nije slučaj sa nekim studijama presjeka sa velikim obuhvatom ispitanika dječijeg uzrasta (6), sa ovim drugim rezultatima su saglasni i rezultati našeg ispitivanja. Postoji nekoliko ponuđenih objašnjenja deficijencije ovog liposolubilnog vitamina kod adipoznih ljudi: smanjen unos putem ishrane, slabija sinteza putem kože i generalno smanjen sintetski kapacitet ovog vitamina, smanjena intestinalna apsorpcija, izmijenjen metabolizam i sekvestracija u adipoznom tkivu (53). Uzimajući u obzir ova saznanja ubrzo se javila ideja o nadoknadi vitamina D kod gojaznih subjekata, međutim jedan broj studija nije pronašao bilo kakvu vezu između suplemetacije ovog vitamina i smanjenja obima gojaznosti kod adultne populacije (167). Studije takođe sugerišu da bi se vitaminu D mogli pripisati i anti-inflamatorna (168) kao i antioksidantna svojstva (169, 170), mada skoriji pregledni radovi sadrže mnogo kontroverzi o sposobnosti vitamina D da prevenira ili redukuje nivo serumskih biomarkera inflamacije ili oksidativnog stresa (171, 172).

U ispitivanom uzorku, učestalost hipertenzije bila je značajno veća kod gojazne djece u odnosu na predgojaznu i normalno uhranjenu djecu, što je u skladu i sa rezultatima nacionalne studije u Crnoj Gori (95) a što ne iznenađuje, imajući u vidu od ranije poznat efekat gojaznosti na arterijski krvni pritisak. Slične rezultate u pogledu udruženosti gojaznosti i hipertenzije bilježe i druge najaktuelnije studije presjeka (173). Kod više od pola ispitivanih gojaznih dječaka u našem uzorku, kao i kod svih ispitivanih gojaznih djevojčica utvrđena je hipertenzija.

U našoj studiji, u grupi predgojazne djece, vrijednosti sistolnog krvnog pritiska pozitivno su korelirale sa glikemijom kao i ukupnom količinom tjelesne masti. U grupi gojaznih ispitanika utvrđena je pozitivna korelacija između vrijednosti sistolnog krvnog pritiska i vrijednostima ukupne količine tjelesne masti i vode, obima struka, insulina, HOMA-IR, dok je negativna korelacija uočena između sistolnog krvnog pritiska i vitamina D. Kod gojazne djece, dijastolni krvni pritisak je pozitivno korelirao sa vrijednostima obima struka. Prekomjerna aktivacija simpatičkog nervnog sistema u gojaznosti, sa efektom periferne vazokonstrikcije i aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteron sistema posljedično dovodi do retenciji tečnosti i hipertenzije (101), što može da objasni pozitivnu korelaciju ukupne

količine tjelesne vode i sistolnog krvnog pritiska među našim ispitanicima. Zbirno posmatrajući, naši rezultati svjedoče o neodvojivoj povezanosti arterijske hipertenzije sa drugim komponentama metaboličkog sindroma poput centralne gojaznosti i insulinske rezistencije, o čemu svjedoči i veliki broj drugih studija (174, 175). Neke studije su pronašle da je je hipovitaminoza D udružena sa arterijskom hipertenzijom kod djece sa ali i bez prisustva gojaznosti (176). Vitamin D deficijencija može da utiče predisponirajuće na nastanak hipertenzije putem povećanja parathormona i urušavanjem homeostaze kalcijuma ali i preko renin-angiotenzin-aldosteron sistema, zatim povećanjem produkcije proinflamatornih citokina i sl. (177).



## 5. ZAKLJUČAK

- Naše istraživanje je pokazalo da su inflamacija i indirektni markeri oksidativnog stresa snažno udruženi i sa predgojaznošću i sa gojaznošću, već u dječijem uzrastu.
- Utvrđena je povišena koncentracija IGF-1, mokraćne kiseline kao i povišena aktivnost ALT u serumu predgojaznih/gojaznih u odnosu na normalno uhranjene ispitanike.
- Ustanovljen je obrnuto srazmjeran odnos između vitamina D i adipoznosti među ispitanicima, kao i povezanost serumske koncentracije bakra sa inflamatornim markerima, iako se vrijednost bakra i cinka u serumu nije razlikovala kod predgojaznih i gojaznih u odnosu na njihove normalno uhranjene vršnjake.
- Prisustvo metaboličkog sindroma bilo je utvrđeno isključivo kod predgojazne i gojazne djece, za razliku od normalno uhranjenih ispitanika.
- Kao najbolji prediktori kardiometaboličkog rizika kod ispitivane djece (tačna klasifikacija u 92.6% slučajeva) pokazale su se vrijednosti triglicerida u serumu, prisustvo hipertenzije kao i vrijednosti glikemije natašte
- Rezultati ove doktorske disertacije imaju i dodatnu veliku i važnu kliničku aplikabilnost. Ovim istraživanjem naučno utemeljeno dokazujemo da su ne samo gojazna, nego i predgojazna djeca u povećanom riziku od ranog razvoja kardiometaboličkih bolesti udruženih sa gojaznošću, što predstavlja potvrdu naše radne hipoteze, a što ima izuzetnu primjenljivost, sugerišući inovirani pristup ovim pacijentima. Naime, rezultati jasno upućuju na potrebu rane intervencije jednako važne kod predgojazne, koliko i kod gojazne djece, što u rasprostranjenoj, svakodnevnoj praksi često nije slučaj.
- Uzevši u obzir podatke o velikoj rasprostranjenosti dječije gojaznosti i u Crnoj Gori, rezultati ove doktorske disertacije snažno upućuju na potrebu energičnije, multidisciplinarne, sa državnog nivoa koordinisane prevencije dječije gojaznosti, čime bi se postigli višestruki pozitivni efekti po zdravlje ali i održivi razvoj ukupnog društva. Kreiranje i aktivno sprovođenje preventivnih mjera usmjerenih protiv dječije gojaznosti kroz multidisciplinarnu saradnju nosilaca zdravstvene

politike, zdravstvenih eksperata, obrazovno-vaspitnih ustanova u javnom i privatnom sektoru, nevladinih i međunarodnih organizacija i medija, imalo bi nemjerljiv javno zdravstveni, ali i socio-ekonomski značaj za Crnu Goru.

## 6. LITERATURA

1. Đerić M. Poremećaji stanja ishranjenosti. U Kulauzov M. (ured.) i sar. Opšta patološka fiziologija. Ortomedics, Novi Sad. 2015;118-125
2. Sente J, Jakonić D, Smajić M, Mihajlović I, Vasić G, Romanov R et al. Redukcija juvenilne gojaznosti programiranim fizičkim vežbanjem i kontrolisanom ishranom. Vojnosanit Pregl. 2012;69(1):9-15
3. World Health Organization. Obesity and Overweight. Fact sheet. [updated 2019 June]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
4. Schwartz MS, Windle LM, Bhatia J. Obesity in children. Medscape. [cited 2019 Feb] <http://emedicine.medscape.com/article/985333-overview>
5. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. Int J Mol Sci. 2014;16(1):378-400
6. Zhang HQ, Teng JH, Li Y, Li XX, He YH, He X et al. Vitamin D status and its association with adiposity and oxidative stress in schoolchildren. Nutrition. 2014;30:1040-4
7. Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. J Transl Med. 2016;14:3
8. Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. Transl Res. 2011;158(6):369-84
9. Milanović J. Sedentarno ponašanje kod gojazne dece i omladine. Med Glas. 2012; 17(44):89-100
10. Antić-Peco A. Arterijska hipertenzija gojazne dece i adolescenata. Srp Arh Celok Lek. 2009; 137(1):91-97
11. Yanovski JA. Pediatric obesity. An introduction. Appetite. 2015;93:3-12
12. Wells CKJ. The evolution of human adiposity and obesity: where did it all go wrong? Dis Model Mech. 2012 [cited 2019 Jan]; 595

13. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2005; 56:303-307
14. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.*2000; 320:1240
15. Centers for Disease and Control Prevention. Defining Childhood Obesity [cited 2019 Jan]; Available at: <http://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>
16. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes.* 2012;7:284-94
17. Farpour-Lambert NJ, Baker JL, Hassapidou M, Holm JC, Nowicka P, O'Malley G et al. Childhood Obesity Is a Chronic Disease Demanding Specific Health Care - a Position Statement from the Childhood Obesity Task Force (COTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes Facts* 2015;8:342-349
18. Martinovic M, Belojevic G, Evans GW, Lausevic D, Asanin B, Samardzic M et al. Prevalence of and contributing factors for overweight and obesity among Montenegrin schoolchildren. *Eur J Pub Health.* 2015;(25):833-9
19. Hamdy O, Citkowitz E, Uwaifo G, Arioglu E, Griffing G et al. Obesity. [cited 2019 Jan] <http://emedicine.medscape.com/article/123702-overview>
20. Lifschitz C. Early Life Factors Influencing the Risk of Obesity. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18(4):217–223
21. Bereket A, Kiess W, Lustiq RH, Muller HL, Goldstone AP, Weiss R et al. Hypothalamic obesity in children. *Obes Rev.* 2012;13(9):780-98
22. Skelton AJ, Irby BM, Grzywacz J, Miller G. Etiologies of Obesity in Children: Nature and Nurture. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(6):1333–1354
23. Ponterio E, Gnessi L. Adenovirus 36 and Obesity: An Overview. *Viruses.* 2015;7(7):3719-40
24. Perez R. Current mapping of obesity. *Nutr Hosp.* 2013;28(5):21-31

25. Sheikh AB, Nasrullah A, Haq S, Akhtar A, Ghazanfar H, Nasir A et al. The Interplay of Genetics and Environmental Factors in the Development of Obesity. *Cureus*. 2017;9(7):e1435
26. Friedman M. Jeffrey. Causes and control of excess body fat. *Nature* 2009;459:340-342
27. Gómez-Hernández A, Beneit N, Díaz-Castroverde S, Escribano Ó. Differential Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications. *J Endocrinol*. 2016;2016:1216783. Epub
28. Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Crosstalk between Adipocytes and Immune Cells in Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysregulation in Obesity. *Mol Cells*. 2014;37(5):365-371
29. Jakovljević B, Paunović K, Stojanov V. Masno tkivo kao endokrini organ. *Srp Arh Celok Lek*. 2005;9-10:441-445
30. Guyton AC, Hall EJ. Medicinska fiziologija. Prevod jedanaestog izdanja. Red. Starčević V, Maširević-Drašković G, Đurić D. Savremena administracija Beograd; 2008
31. Seoane-Collazo P, Martínez-Sánchez N, Milbank E, Contreras C. Incendiary Leptin. *Nutrients*. 2020;12(2):472
32. Žmire J. Debljina i metabolička inzulinska rezistencija. *Medicus*. 2004; 13(2):27-35
33. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann NY Acad Sci*. 2018;1411(1):166-183
34. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2):239-247
35. Fontes Vanessa S, Mateus Kácia Netto Michele P, Oliveira Renata MS, Machado-Coelho George LL, Cândido Ana Paula C. Analysis of the chemerin and resistin adipokines in children and adolescents. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2020; 66(3):300-306
36. Živić S, Ćirić V, Stanković S. Gojaznost i udružene bolesti u detinjstvu. *Med Glas*. 2010; 15(34):47-58

37. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med.* 2020;11:136
38. Alzamil H. Elevated Serum TNF- $\alpha$  Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. *J Obes.* 2020; Article ID 5076858
39. Patsalos O, Dalton B, Leppanen J, Ibrahim MAA and Himmerich H. Impact of TNF- $\alpha$  Inhibitors on Body Weight and BMI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 2020; 11:481
40. El-Mikkawy DME, EL-Sadek, MA, EL-Badawy MA, Samaha D. Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2020;(47)7
41. Živić S, Ćirić V, Stanković S. Epidemiološke karakteristike i etiopatogeneza gojaznosti dece i adolescenata. *Med Glas.* 2011; 16(39):40-49
42. Makris MC, Alexandrou A, Papatsoutsos EG, Malietzis G, Tsilimigras DI, Guerron AD et al. Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A Reappraisal. *In Vivo.* 2017;31(6):1047-1050
43. Nam JS, Ahn CW, Park HJ, Kim SY. Semaphorin 3 C is a Novel Adipokine Representing Exercise-Induced Improvements of Metabolism in Metabolically Healthy Obese Young Males. *Sci Rep.* 2020;10,10005
44. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:30
45. Ivković L. Razvoj i diferencijacija masnog tkiva. *Med Pregl.* 2003; LVI(3-4):142-145
46. Ščerbakova M, Sinitzin PA, Porjadina GI. Metabolički sindrom kod dece i adolescenata. *Med Glas.* 2011;85-93
47. Kavey RE. Combined dyslipidemia in childhood. *J Clin Lipidol.* 2015;9(5):S41-56
48. Ministarstvo zdravlja, Republika Srbija. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Lipidski poremećaji. Beograd 2012;18-19

49. Kurtoglu S, Hatipoğlu N, Mazıcioğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(3):100-6
50. Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(5):1046–51
51. Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Davis CL, Rodríguez G, González-Gross M et al. Liver enzymes and clustering cardiometabolic risk factors in European adolescents: the HELENA study. *Pediatr Obes*. 2014
52. Kocić R, Pavlović D, Kocić G, Pešić M. Osetljivost na oksidativni stres, insulinsku rezistenciju i insulinsku sekretornu reakciju u razvoju dijabetesa iz gojaznosti. *Vojnosanit Pregl* 2007;64(6):391–397
53. Mehmood ZH, Papandreou D. An Updated Mini Review of Vitamin D and Obesity: Adipogenesis and Inflammation State. *Maced J Med Sci*. 2016;4(3):526-532
54. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014;63(4):250–259
55. Wirix AJG, Kaspers PJ, Nauta J, Chinapaw MJM, Kist-van Holthe JE. Pathophysiology of hypertension in obese children: a systematic review. *World Obesity* 2015;(16):831-842
56. Micić D. Gojaznost, dijabetes i ateroskleroza: inflamacija kao mehanizam povezivanja. *Med Glas*. 2011;16(39):36-38
57. Ottobelli CE, de Souza WM, da Silva TP, Moresco RN, Moretto MB. Adipocytokines, inflammatory and oxidative stress markers of clinical relevance altered in young overweight/obese subjects. *Clin Biochem*. 2016;49(7-8):548-53
58. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L. Obesity-Associated Oxidative Stress: Strategies Finalized to Improve Redox State. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):10497-10538
59. Tobore TO. Towards a comprehensive theory of obesity and a healthy diet: The causal role of oxidative stress in food addiction and obesity. *Behav Brain Res*. 2020; 20: 384:112560

60. Rupérez AI, Mesa MD, Anguita-Ruiz A, González-Gil EM, Vázquez-Cobela R, Moreno LA et al. Antioxidants and Oxidative Stress in Children: Influence of Puberty and Metabolically Unhealthy Status. *Antioxidants* 2020; 9: 618
61. Inzaghi E, Baldini Ferroli B, Fintini D, Grossi A, Nobili V, Cianfarani S. Insulin-Like Growth Factors and Metabolic Syndrome in Obese Children. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(6):400-404
62. Higashi Y, Quevedo HC, Tiwari S, Sukhanov S, Shai SY, Anwar A et al. Interaction between insulin-like growth factor-1 and atherosclerosis and vascular aging. *Front Horm Res.* 2014;43:107-24
63. Pingmuangkaew P, Tangvarasittichai O, Tangvarasittichai S. Association of Elevated Serum Uric Acid with the Components of Metabolic Syndrome and Oxidative Stress in Abdominal Obesity Subjects. *Indian J Clin Biochem.* 2015;30(3):286-292
64. Gunta S, Mak R. Hypertension in children with obesity. *World J Hypertens.* 2014;4(2):15-24
65. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(3):175-181
66. Azab SF, Saleh SH, Elsaeed WF, Elshafie MA, Sherief LM, Esh AM. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. *Ital J Pediatr.* 2014;20;40:20
67. Vivek SM, Dayal D, Khaiwal R, Bharti B, Bhalla A, Singh S et al. Low serum copper and zinc concentrations in North Indian children with overweight and obesity. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;26(2):79-83
68. Rašeta N. Poremećaji metabolizma oligoelemenata. U Kulauzov M. (ured.) i sar. *Opšta patološka fiziologija. Ortomedics, Novi Sad.* 2015;118-125
69. Błażewicz A, Klatka M, Astel A, Partyka M, Kocjan R. Differences in trace metal concentrations (Co, Cu, Fe, Mn, Zn, Cd, and Ni) in whole blood, plasma, and urine of obese and nonobese children. *Biol Trace Elem Res.* 2013;155(2):190-200



70. Khorsandi H, Nikpayam O, Yousefi R, Parandoosh M, Hosseinzadeh N, Saidpour A et al. Zinc supplementation improves body weight management, inflammatory biomarkers and insulin resistance in individuals with obesity: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:101
71. Habib SA, Saad EA, Elsharkawy AA, Attia ZR. Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: Interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Adv Med Sci*. 2015;60(2):179-85
72. Barraco GM, Luciano R, Manco M. Zinc- $\alpha_2$  - glycoprotein is associated with insulin resistance in children. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(1):5-6
73. Feldman A, Aigner E, Weghuber D, Paulmichl K. The Potential Role of Iron and Copper in Pediatric Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed Res Int*. 2015;2015:287401
74. Kim ES, Park JH, Lee MK, Lee DH, Kang ES, Lee HC et al. Associations between Fatness, Fitness, IGF and IMT among Obese Korean Male Adolescents. *Diabetes Metab J* 2011;35(6):610–618
75. Madsen AL, Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. IGF-I and IGFBP-3 in healthy 9 month old infants from the SKOT cohort: breastfeeding, diet, and later obesity. *Growth Horm IGF Res*. 2011;21(4):199-204
76. Puche JE, Castilla-Cortázar I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *J Transl Med*. 2012;10:224
77. Cirrik S, Schmid-Schönbein GW. IGF-1 receptor cleavage in hypertension. *Hypertens Res*. 2018;41:406–413
78. Schutte AE, Volpe M, Tocci G, Conti E. Revisiting the Relationship Between Blood Pressure and Insulin-Like Growth Factor-1. *Hypertension*. 2014;63:1070–1077
79. Berryman DE, Glad CAM, List EO, Johannsson G. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;(9):346–356
80. Sukhanov S, Higashi Y, Shai SY, Vaughn C, Mohler J, Li Y et al. IGF-1 Reduces Inflammatory Responses, Suppresses Oxidative Stress, and Decreases

Atherosclerosis Progression in ApoE-Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:268490

81. Succurro E, Andreozzi F, Sciacqua A, Hribal ML, Perticone F, Sesti G. Reciprocal association of plasma IGF-1 and interleukin-6 levels with cardiometabolic risk factors in nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1886–8
82. Alehagen U, Johansson P, Aaseth J, Alexander J, Brismar K. Increase in insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 1 after supplementation with selenium and coenzyme Q10. A prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *PlosOne* 2017
83. Wolters TLC, Netea MG, Hermus ARM M, Smit JWA, Netea-Maier RT. IGF1 potentiates the pro-inflammatory response in human peripheral blood mononuclear cells via MAPK. *J Mol Endocrinol.* 2017;59(2):129-139
84. Walker GE, Ricotti R, Roccio M, Moia S, Bellone S, Prodam F et al. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. *Plos One* 2014;9(1):e83685
85. Pelczyńska M, Grzelak T, Walczak M, Czyżewska K. Hypovitaminosis D and adipose tissue - cause and effect relationships in obesity. *Ann Agric Environ Med.* 2016;23(3):403-9
86. Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, Nikitina I, Malyavskaya S, Dolbnya S et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne);* 2019;10:103
87. Astrup A, Bugel S. Micronutrient deficiency in the aetiology of obesity. *Int J Obes.* 2010; 34 (6):947-8
88. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2020
89. Yao Y, Zhu L, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):14977–84

90. He YH, Song Y, Liao XL, Wang L, Li G, Alima et al. The calcium-sensing receptor affects fat accumulation via effects on antilipolytic pathways in adipose tissue of rats fed low-calcium diets. *J Nutr.* 2011;141(11):1938–46
91. Koszowska A, Nowak J, Dittfeld A, Brończyk-Puzoń A, Kulpok A, Zubelewicz-Szkodzińska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol.* 2014;2:260–264
92. Alyami A, Soares MJ1, Sherriff JL, Mamo JC. Vitamin D & endothelial function. *Indian J Med Res.* 2014 Oct;140(4):483-90.
93. Boaghi A, Pop RM, Vasilache SL, Banescu C, Hutanu A, Marginean OC et al. Plasma RBP4 Level in Association with Body Composition, Metabolic Profile, STRA6 and RBP4 Gene Polymorphisms in Obese Romanian Children. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:4643-4650
94. Noy N, Li L, Abola MV, Berger NA. Is Retinol Binding Protein 4 a Link Between Adiposity and Cancer? *Hor Mol Biol Clin Investig.* 2015;23(2):39-46
95. Martinovic M, Belojevic G, Evans GW, Kavaric N, Asanin B, Pantovic S et al. Hypertension and correlates among Montenegrin schoolchildren-a cross-sectional study. *Pub Health.* 2017;(147):15-19
96. Nagase M, Fujita T. Mineralocorticoid receptor activation in obesity hypertension. *Hypertens Res.* 2009;32:649–657
97. Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med.* 1986;105:649–654
98. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O et al. 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation.* 2005;111(13):1666-71
99. Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes.* 2015;6(7):896-911

100. Carpenter WE, Lam D, Toney GM, Weintraub NL, Qin Z. Zinc, copper, and blood pressure: Human population studies. *Medical Science Monitor: Int Med J Exp Clin Res.* 2013;19:1-8
101. Brady TM. Obesity-Related Hypertension in Children. *Front Pediatr.* 2017;5:197
102. Peterson J, Repovich W, Parascand C. Accuracy of Consumer Grade Bioelectrical Impedance Analysis Devices Compared to Air Displacement Plethysmography. *Int J Exerc Sci.* 2011;4(3):176-184
103. Sung R, Lau P, Yu C, Lam P, Nelson E. Measurement of body fat using leg to leg bioimpedance. *Arc Dis Child.* 2001;85(3):263-267
104. Kerr J, Sallis J. Rosenberg DE, Norman G, Saelens B, Durant N. Tools and Measures. Active Where? Surveys. Available at: <https://activelivingresearch.org/active-where-surveys>
105. U.S. Department of Health and Human Services. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hypertension in Children and Adolescents. Bethesda, MD, U.S.A.: National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute; NIH Publication No. 05-5267; 2005
106. Boeke CE, Oken E, Kleinman KP, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Gillman MW. Correlations among adiposity measures in school-aged children. *BMC Pediatr.* 2013;13:99
107. Falaschetti E, Hingorani AD, Jones A, Charakida M, Finer N, Whincup P, Lawlor DA, Davey Smith G, Sattar N, Deanfield JE. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children. *Eur Heart J.* 2010;31(24):3063–3072
108. Bojanić V. Poremećaji metabolizma ugljenih hidrata. U Kulauzov M. (ured.) i sar. Opšta patološka fiziologija. Orto. medics, Novi Sad. 2015;145-147
109. Mehdad S, Hamrani A, El Kari K, El Hamdouchi A, Barakat A, El Mzibri M, et al. Body mass index, waist circumference, body fat, fasting blood glucose in a sample of Moroccan adolescents aged 11-17 years. *J Nutr Metab.* 2012;2012:510458
110. Rzheshhevsky AV. Fatal “triad”: Lipotoxicity, oxidative stress, and phenoptosis. *Biochemistry (Mosc).* 2013;78(9):991–1000

111. Yadav D, Lee ES, Kim HM, Lee EY, Choi E, Chung CH. Hyperuricemia as a Potential Determinant of Metabolic Syndrome. *J Lifestyle Med* 2013;3:98–106
112. Pirgon Ö, Bilgin H, Çekmez F, Kurku H, Dündar BN. Association between insulin resistance and oxidative stress parameters in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(1):33-39
113. Đerić M. Poremećaji metabolizma lipida. U Kulauzov M. (ured.) i sar. Opšta patološka fiziologija. Ortomedics, Novi Sad. 2015;173-187
114. Oliver SR, Rosa JS, Milne GL, Pontello AM, Borntrager HL, Heydari S et al. Increased Oxidative Stress and Altered Substrate Metabolism in Obese Children. *IJPO: an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2010;5(5):436-444
115. Christou GA, Tellis CC, Elisaf MS, Tselepis DA, Kiortsis DN. The relationship between retinol-binding protein 4 and apolipoprotein B-containing lipoproteins is attenuated in patients with very high serum triglycerides: A pilot study. *Hormones.* 2016; 15: 99–105
116. Klöting N, Graham TE, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Wason CJ et al. Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass. *Cell Metab.* 2007;6(1):79-87
117. Burkhead JL, Lutsenko S. The Role of Copper as a Modifier of Lipid Metabolism 2013; Available from: <https://www.intechopen.com/books/lipid-metabolism/the-role-of-copper-as-a-modifier-of-lipid-metabolism>
118. Thomas DD, Corkey BE, Istfan NW, Apovian CM. Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. *J Endocr Soc.* 2019;3(9):1727-1747,
119. Forkert ECO, Rendo-Urteaga T, Nascimento-Ferreira MV, Ferreira de Moraes AC, Moreno LA, Barbosa de Carvalhoet HI. Abdominal obesity and cardiometabolic risk in children and adolescents, are we aware of their relevance?. *Nutrire* 2016;41,15

120. Muckelbauer R, Lage Barbosa C, Mittag T, Burkhardt K, Mikelaishvili N, Muller-Nordhorn J. Association Between Water Consumption and Body Weight Outcomes in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Obesity*. 2014;22:2462–2475
121. Milla-Tobarra M, García-Hermoso A, Lahoz-García N, Notario-Pacheco B, Lucas-de la Cruz L, Pozuelo-Carrascosa Diana P et al . The association between water intake, body composition and cardiometabolic factors among children: the Cuenca study. *Nutr Hosp*. 2016;33(3):19-26
122. Stookey J, Gardner C, Popkin B. Increased water intake reduces metabolic syndrome over 12 mo in overweight dieting women, independent of diet composition, activity and weight loss. *Faseb J*. 2008;22:295-304
123. Dejavitte RS, Enes CC, Nucci, LB. Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in overweight and obese adolescents, *JPEM*. 2020; 33(2): 233-239
124. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin Resistance in Children. *Front. Endocrinol*. 2019;10:342
125. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann NY Acad Sci*. 2018
126. Nyström CD, Henriksson P, Martínez-Vizcaino V, Medrano M, Cadenas-Sanchez C, María Arias-Palencia N et al. Does Cardiorespiratory Fitness Attenuate the Adverse Effects of Severe/Morbid Obesity on Cardiometabolic Risk and Insulin Resistance in Children? A Pooled Analysis. *Diab Care*. 2017;40(11):1580-1587
127. Feldstein AE, Patton-Ku D, Boutelle KN. Obesity, nutrition, and liver disease in children. *Clin Liver Dis*. 2014;18(1):219–231
128. Kilic E, Özer ÖF, Erek Toprak A, Erman H, Torun E, Kesgin Ayhan S et al. Oxidative Stress Status in Childhood Obesity: A Potential Risk Predictor. *Med Sci Monit*. 2016;22:3673-79
129. Valle-Martos R, Valle M, Martos R, Cañete R, Jiménez-Reina L, Cañete MD. Liver Enzymes Correlate With Metabolic Syndrome, Inflammation, and Endothelial Dysfunction in Prepubertal Children With Obesity. *Front Pediatr*. 2021;9:629346.

130. Oliveira AM, Oliveira N, Reis JC, Santos MV, Silva AM, Adan L. Triglycerides and alanine aminotransferase as screening markers for suspected fatty liver disease in obese children and adolescents. *Horm Res.* 2009;71(2):83–8
131. López-Alcaraz F, Del Toro-Equihua M, Orta-Duarte M, Flores-Ruelas Y, Sánchez-Ramírez CA. Higher levels of C-reactive protein associated with higher adiposity in Mexican schoolchildren. 2014; *Nutr Hosp.* 2014;29(3):531-6
132. Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Andrés P, Ortega RM. Moderate vitamin D deficiency and inflammation related markers in overweight/obese schoolchildren. *Int J Vitam Nutr Res.* 2014;84:98-107
133. Todendi PF, Possuelo LG, Klinger EI, Reuter CP, Burgos MS, Moura DJ et al. Low-grade inflammation markers in children and adolescents: Influence of anthropometric characteristics and CRP and IL6 polymorphisms. *Cytokine.* 2016;88:177-183
134. Kanmani, S, Kwon, M, Shin M, Kim K. Association of C-Reactive Protein with Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus, and Role of Obesity and Hypertension: A Large Population-Based Korean Cohort Study. *Sci Rep.* 2019;9,4573
- Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-Reactive Protein to Abdominal Adiposity. *AJC.* 2010; 106 (1);56–61
135. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-Reactive Protein to Abdominal Adiposity. *AJC.* 2010; 106 (1);56–61
136. Kaushal K, Heald AH, Siddals KW, Manjinder SS, Dunger, DB, Gibson JM et al. The Impact of Abnormalities in IGF and Inflammatory Systems on the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care.* 2004; 27: (11) 2682-2688
137. Teske M, Melges AP, de Souza FI, Fonseca FL, Sarni RO. Plasma concentrations of retinol in obese children and adolescents: relationship to metabolic syndrome components. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32:50-4
138. Christou GA, Tselepis AD, Kiortsis DN. The Metabolic Role of Retinol Binding Protein 4: An Update. *Horm Metab Res.* 2012; 44(01): 6-14

139. Chielle EO, Feltez A, Rossi EM. Influence of obesity on the serum concentration of retinol-binding protein 4 (RBP4) in young adults. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2017;53(2):81-86
140. Boyraz M, Cekmez F, Karaoğlu A, Cinaz P, Durak M, Bideci A. Relationship of adipokines (adiponectin, resistin and RBP4) with metabolic syndrome components in pubertal obese children. *Biomark Med.* 2013;7(3):423-8
141. Korek E, Gibas-Dorna M, Chęcińska-Maciejewska Z, Krauss H, Łagiedo-Żelazowska M, Kołodziejczak B et al. Serum RBP4 positively correlates with triglyceride level but not with BMI, fat mass and insulin resistance in healthy obese and non-obese individuals. *Biomarkers.* 2018;23(7):683-688
142. Li G, Esangbedo IC, Xu L, Fu J, Li L, Feng D et al. Childhood retinol-binding protein 4 (RBP4) levels predicting the 10-year risk of insulin resistance and metabolic syndrome: the BCAMS study. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17,69
143. Martinez-Hervas S, Fandos M, Real JT, Espinosa O, Chaves FJ, Saez GT et al. Insulin resistance and oxidative stress in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 2008;199:384–9
144. Vehapoglu A, Turkmen S, Goknar N, Özer OF. Reduced antioxidant capacity and increased subclinical inflammation markers in prepubescent, obese children and their relationship with nutritional markers and metabolic parameters, *Redox Rep.* 2016;21:6,271-80
145. Rowicka G, Dyląg H, Ambroszkiewicz J, Riahi A, Weker H, Chelchowska M. Total Oxidant and Antioxidant Status in Prepubertal Children with Obesity. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:5621989
146. Kwak HK, Yoon S. Relation of serum total antioxidant status with metabolic risk factors in Korean adults. *Nutr Res Pract.* 2007;1:335-40
147. Al-Dalaeen A, Al-Domi HA. Evaluation of Oxidant-antioxidant Status in Obese Children and Adolescents. *Pak J Nutr.* 2016; 5(10):942-947
148. Hurre S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J.* 2017;40(5):257–262



149. Zabetian-Targhi F, Mahmoudi MJ, Rezaei N, Mahmoudi M. Retinol Binding Protein 4 in Relation to Diet, Inflammation, Immunity, and Cardiovascular Diseases, *Adv Nutr.* 2015; 6: 748–762,
150. Tran B, Oliver S, Rosa J, Galassetti P. Aspects of inflammation and oxidative stress in pediatric obesity and type 1 diabetes: an overview of ten years of studies. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:683680
151. Ali N, Miah R, Hasan M, Barman Z, Mou AD, Hafsa JM, Trisha AD, Hasan A, Islam F. Association between serum uric acid and metabolic syndrome: a cross-sectional study in Bangladeshi adults. *Sci Rep.* 2020;10(1):7841
152. Perez ES, Medina MAG, Lomeli ML, González VT, Pérez JZV, Lavalle González FJ et al. Association between serum uric acid and metabolic syndrome components in prepubertal obese children (Tanner Stage I) from Nuevo León, Mexico - a preliminary study. *BMC Obes.* 2017;4:25
153. Liang S, Zhang D, Qi J, Song X, Xue J. Reduced peak stimulated growth hormone is associated with hyperuricemia in obese children and adolescents. *Sci Rep.* 2018; 8, 7931
154. de Miranda JA, Almeida GG, Martins RI, Cunha MB, Belo VA, dos Santos JE et al. The role of uric acid in the insulin resistance in children and adolescents with obesity]. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(4):431-6
155. García OP, Ronquillo D, del Carmen Caamaño M, Martínez G, Camacho M, López V, et al. Zinc, iron and vitamins A, C and e are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children. *Nutrients.* 2013;10;5(12):5012-30
156. l'Allemand D, Schmidt S, Rousson V, Brabant G, Gasser T, Grüters A. Associations between body mass, leptin, IGF-I and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(4):537-543
157. Ricco RC, Ricco RG, Queluz MC, de Paula MTS, Atique PV, Custódio RJ et al. IGF-1R mRNA expression is increased in obese children. *Growth Horm IGF Res* 2018;39:1-5

158. Lewitt MS, Dent MS, Hall K. The Insulin-Like Growth Factor System in Obesity, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med* 2014;3(4):1561–1574
159. Liang S, Zhang D, Qi J, Song X, Xue J. Reduced peak stimulated growth hormone is associated with hyperuricemia in obese children and adolescents. *Sci Rep* 2018;8,7931
160. Inzaghi E, Baldini Ferroli B, Fintini D, Grossi A, Nobili V, Cianfarani S. Insulin-Like Growth Factors and Metabolic Syndrome in Obese Children. *Horm Res Paediatr* 2017; 87(6):400-404
161. Drogan D, Schulze MB, Boeing H, Pischon T. Original Contribution Insulin-Like Growth Factor 1 and Insulin Like Growth Factor – Binding Protein 3 in Relation to the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Results the EPIC – Potsdam Study. *Am J Epidemiol* 2016;183(6):553-560
162. Friedrich N, Thuesen B, Jørgensen T et al. The association between IGF-I and insulin resistance: a general population study in Danish adults. *Diabetes Care* 2012;35(4):768–773
163. Cediel G, Pacheco-Acosta J, CastiUo-Durdn C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116:e75-e81
164. Pourshahidi L. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc*. 2014;74(02):115–124
165. Pereira-Santos M, Costa P, Assis A, Santos C, Santos D. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):341–349
166. Rodriguez-Rodriguez E, Aparicio A, Andres P, Ortega RM. Moderate vitamin D deficiency and inflammation related markers in overweight/obese schoolchildren. *Int J Vitam Nutr Res*. 2014;84(1-2):98–107
167. Chandler PD, Wang L, Zhang X, Sesso HD, Moorthy MV, Obi O et al. Effect of vitamin D supplementation alone or with calcium on adiposity measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2015;73(9):577–93
168. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res*. 2014;7:69-8

169. Hirata M, Serizawa K, Aizawa K, Yogo K, Tashiro Y, Takeda S et al. 22-Oxacalcitriol prevents progression of endothelial dysfunction through antioxidative effects in rats with type 2 diabetes and early-stage nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1166-74
170. Salum E, Kals J, Kampus P, Salum T, Zilmer K, Aunapuu M et al. Vitamin D reduces deposition of advanced glycation end-products in the aortic wall and systemic oxidative stress in diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100:243-9
171. Tagliaferri S, Porri D, De Giuseppe R, Manuelli M, Alessio F, Cena H. The controversial role of vitamin D as an antioxidant: results from randomised controlled trials. *Nutr Res Rev*. 2019; 32(1):99-105
172. Jamka M, Wozniwicz M, Jeszka J, Mardas M, Bogdanski P, Stelmach-Mardas M. The effect of vitamin D supplementation on insulin and glucose metabolism in overweight and obese individuals: systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2015.p.516142
173. Mohan B, Verma A, Singh K, Singh K, Sharma S, Bansal R et al. Prevalence of sustained hypertension and obesity among urban and rural adolescents: a school-based, cross-sectional study in North India. *BMJ Open*.2019;9:e027134
174. Kuciene, R, Dulskiene V. Associations between body mass index, waist circumference, waist-to-height ratio, and high blood pressure among adolescents: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2019; 9: 9493
175. Pastucha D, Talafa V, Malincikova J, Cihalik C, Hyjanek J, Horakova D et al. Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood--a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010;154(1):77-81
176. Kao KT, Abidi N, Ranasinha S, Brown J, Rodda C, McCallum Z et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(12):1207-13
177. Banzato C, Maffeis C, Maines E, Cavarzere P, Gaudino R, Fava C et al. Hypovitaminosis D and nocturnal hypertension in obese children: an interesting link. *J Hum Hypertens* 2014; 28:360–366

## BIOGRAFIJA AUTORA

Dr MARINA JAKŠIĆ, rođena je 1985. godine u Zadru, Republika Hrvatska. Osnovnu i srednju školu završila je u Baru, sa odličnim uspjehom, kao nosilac diplome Luča II.

Medicinski fakultet u Podgorici, Univerziteta Crne Gore upisala je 2004. godine i diplomirala 2010. godine, stekavši zvanje doktora medicine. Od 2011. godine do danas, zaposlena je na Medicinskom fakultetu u Podgorici kao stručni saradnik na predmetu Patološka fiziologija i laboratorijska medicina. Od 2012. godine bila je zaposlena u Centru za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog centra Crne Gore (KCCG), kao klinički ljekar za biohemiju, a od 2017. godine obavlja poslove ljekara na specijalizaciji iz oblasti kliničke biohemije za potrebe Instituta za bolesti djece KCCG.

Postdiplomske studije na Medicinskom fakultetu u Podgorici upisala je 2010. godine i odbranila polazna istraživanja (ekvivalent magistarskim studijama) 2015. godine pod nazivom „Istraživanje stanja uhranjenosti (gojaznost i pothranjenost) kod djece školskog uzrasta u Podgorici – klinički, patofiziološki i epidemiološki aspekti“.

Kao student osnovnih studija bila je primalac stipendije Opštine Bar kao i stipendije Republike Crne Gore u periodu od 2004.-2010. godine. Dobitnica je „ZAMTES“ nagrade, koju najboljim studentima Univerziteta Crne Gore dodjeljuje Zavod za međunarodnu naučnu, prosvjetno-kulturnu i tehničku saradnju, Vlade Crne Gore, 2009. godine.

U okviru Centralno-evropskog programa za univerzitetsku razmjenu (CEEPUS), u svojstvu doktoranda, bila je na studijskom boravku na Transilvanija Univerzitetu u Brašovu, Rumunija, oktobra 2011. godine kao i na Medicinskom Univerzitetu u Varšavi, Poljska, jula 2013. godine.

U periodu od 2012-2015. godine učestvovala je u naučno-istraživačkom crnogorskom projektu pod nazivom „Istraživanje gojaznosti i siromaštva kod djece Crne Gore - klinički, patofiziološki, biohemijski i preventivni aspekti“.

U periodu od 2015-2016 godine učestvovala je u bilateralnom, naučno-istraživačkom, crnogorsko-hrvatskom projektu pod nazivom „Komparativna studija o uticaju siromaštva na pothranjenost, prehrambene i životne navike školske djece gradova Podgorice i Osijeka“.

Autor je ili koautor više naučnih radova objavljenih u časopisima koji se nalaze u međunarodnim i domaćim bazama podataka.







**Izjava o autorstvu**

Potpisani-a Marina Jakšić-Kavarić

Broj indeksa/upisa 25/10

**Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom

Inflamacija, oksidativni stres i metabolički sindrom kod predgojazne i gojazne djece u Crnoj Gori

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija ni u cjelini ni u djelovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih ustanova visokog obrazovanja,
- da su rezultati korektno navedeni, i
- da nijesam povrijedio/la autorska i druga prava intelektualne svojine koja pripadaju trećim licima.

U Podgorici,

01.11.2021.

Potpis doktoranda

gp Marina Jakšić-Kavarić



**Izjava o istovjetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora Marina Jakšić-Kavarić  
Broj indeksa/upisa 25/10  
Studijski program Medicina  
Naslov rada Inflamacija, oksidativni stres i metabolički sindrom kod predgojazne i gojazne djece u Crnoj Gori  
Mentor Prof. dr Milica Martinović

Potpisani/a

gp Marina Jakšić-Kavarić

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovjetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore.

Istovremeno izjavljujem da dozvoljavam objavljivanje mojih ličnih podataka u vezi sa dobijanjem akademskog naziva doktora nauka, odnosno zvanja doktora umjetnosti, kao što su ime i prezime, godina i mjesto rođenja, naziv disertacije i datum odbrane rada.

U Podgorici,

01. 11. 2021.

Potpis doktoranda

gp Marina Jakšić-Kavarić

### IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku da u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore pohrani moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Inflamacija, oksidativni stres i metabolički sindrom kod predgojazne i gojazne djece u Crnoj Gori

koja je moje autorsko djelo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
- ☒ 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

u Podgorici, 01.11.2021.

Potpis doktoranda

gp. Nadežda Jakovljević