

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Rade M. Vuković

**EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE
KARAKTERISTIKE GOJAZNE DECE SA
METABOLIČKIM KOMPLIKACIJAMA
GOJAZNOSTI I BEZ NJIH**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2015.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Rade M. Vuković

**EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL
CHARACTERISTICS OF THE OBESE
CHILDREN WITH AND WITHOUT
METABOLIC COMPLICATIONS OF
OBESITY**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2015.

MENTOR:

Prof. dr Dragan Zdravković, redovni profesor na katedri pedijatrije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

KOMENTOR:

Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić, redovni profesor na katedri epidemiologije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Akademik, prof. dr Dragan Micić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Anita Grgurević, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Saša Živić, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

DATUM ODBRANE: _____

EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE GOJAZNE DECE SA METABOLIČKIM KOMPLIKACIJAMA GOJAZNOSTI I BEZ NJIH

Rade M. Vuković

REZIME: Pandemija gojaznosti u populaciji dece i adolescenata predstavlja značajan javno zdravstveni problem na šta ukazuje trostruki porast prevalencije gojaznih među mladima u Srbiji tokom poslednjih 13 godina. Uporedo sa porastom učestalosti gojaznosti kod mladih uočava se porast prevalencije i ranija pojava komplikacija gojaznosti kao što su tip 2 dijabetesa melitusa i drugih poremećaja koji se opisuju u sklopu metaboličkog sindroma. Cilj ove teze bio je da se odredi učestalost metaboličkih komplikacija kod gojazne dece i adolescenata, kao i da se analiziraju epidemiološke i kliničke karakteristike gojazne dece i adolescenata sa i bez metaboličkih komplikacija gojaznosti. U okviru ove retrospektivne kohortne studije bilo je uključeno 411 gojazne dece i adolescenata, uzrasta 5-19 godina. Podaci o ispitanicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije Službe za endokrinologiju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ u Beogradu. Od poznatih metaboličkih komplikacija gojaznosti kod 0,7% dece i adolescenata otkriven je tip 2 dijabetesa melitusa, 58,1% je imalo niske vrednosti HDL holesterola, 21,3% hipertrigliceridemiju, 16,0% povećanu koncentraciju ukupnog holesterola, 20,2% povećanu koncentraciju LDL holesterola, 46,5% arterijsku hipertenziju, 44,5% hiperinsulinemiju, 67,9% rezistenciju na insulin, 16,5% povišen nivo aminotransferaza, a 45,2% hiperuricemiju. Ispitivana deca i adolescenti bez metaboličkih komplikacija gojaznosti u odnosu na ispitanike sa metaboličkim komplikacijama bili su u proseku mlađi i u ranijim stadijumima pubertetskog razvoja, imali su manju prevalenciju ekstremne i abdominalne gojaznosti, akantoze nigrikans, hiperinsulinemije, rezistencije na insulin, hiperholesterolemije, povišenih koncentracija LDL holesterola, aminotransferaza i mokraćne kiseline. Rezultati istraživanja ukazuju na visoku prevalenciju metaboličkih komplikacija kod gojazne dece i adolescenata što hitno zahteva niz javno zdravstvenih mera u cilju zaustavljanja epidemije gojaznosti među mladima u našoj zemlji.

KLJUČNE REČI: gojaznost, deca, tip 2 dijabetesa melitusa, metabolički sindrom.

NAUČNA OBLAST: epidemiologija

UŽA NAUČNA OBLAST: endokrinologija

UDK BROJ:

**EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE OBESE
CHILDREN WITH AND WITHOUT METABOLIC COMPLICATIONS OF
OBESITY**

Rade M. Vuković

ABSTRACT: Pandemic of childhood obesity represents one of the most important global public health issues, also supported by the fact that during the last 13 years prevalence of childhood obesity has tripled in Serbia. With the rise in the prevalence of obesity in youth, increasing prevalence and earlier occurrence of obesity-related comorbidities such as type 2 diabetes has been observed in the pediatric population. The aim of the present study was to assess the prevalence of metabolic complications of obesity in obese children and adolescents, as well as to analyze epidemiological and clinical characteristics of the obese youth with and without metabolic complications of obesity. Total of 411 obese children and adolescents, aged 5-19 years were included in this retrospective cohort study. Data were acquired by analyzing medical records of the Department of Endocrinology in the Institute of Mother and Child Healthcare of Serbia “Dr Vukan Čupić” in Belgrade. Among investigated metabolic complications of obesity, type 2 diabetes was discovered in 0.7%, low HDL cholesterol in 58.1%, high triglycerides in 21.3%, high total cholesterol in 16%, high LDL cholesterol in 20.2%, hypertension in 46.5%, hyperinsulinaemia in 44.5%, insulin resistance in 67.9%, high transaminases 16,5%, and hyperuricemia in 45,2% of the subjects. When compared to subjects with metabolic complications of obesity, subjects without metabolic complications were younger and in the earlier stages of pubertal development, with lower degree of obesity and abdominal obesity. Obese children and adolescents without metabolic complications of obesity also had lower prevalence of acanthosis nigricans, hyperinsulinaemia, insulin resistance, hypercholesterolemia, high LDL cholesterol, high transaminases and hyperuricemia. Results of the present study show high prevalence of metabolic disturbances in obese children and adolescents, which emphasizes the urgent need for advanced preventive strategies in order to oppose the epidemic of childhood obesity in Serbia.

KEYWORDS: obesity, children, type 2 diabetes, metabolic syndrome.

SCIENTIFIC FIELD: epidemiology

NARROW SCIENTIFIC FIELD: endocrinology

UDK NUMBER:

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Predgojaznost i gojaznost u populaciji mladih	2
1.1.1. Prevalencija prekomerne uhranjenosti u populaciji dece i adolescenata	3
1.1.2. Prevalencija predgojaznosti i gojaznosti kod mladih u Srbiji	6
1.1.3. Trend porasta prevalencije gojaznosti kod mladih	7
1.1.4. Epidemija gojaznosti kod mladih u Srbiji	8
1.2. Metaboličke komplikacije gojaznosti u populaciji dece i adolescenata	10
1.2.1. Dijabetes melitus tipa 2 i drugi poremećaji u regulaciji glukoze kod mladih ..	10
1.2.2. Metabolički sindrom u populaciji dece i adolescenata	15
1.2.3. Druge metaboličke komplikacije gojaznosti u populaciji dece i adolescenata.	19
1.3. Metabolički zdrava gojazna deca i adolescenti	22
2. Ciljevi istraživanja	27
3. Materijal i metod istraživanja	29
3.1. Vreme i mesto istraživanja	29
3.2. Ispitanici – jedinice posmatranja	29
3.3. Prikupljanje podataka	30
3.3.1. Demografski podaci	30
3.3.2. Antropometrijski podaci	30
3.3.3. Podaci o kliničkim karakteristikama	31
3.3.4. Podaci iz porodične anamneze	31
3.3.5. Laboratorijski podaci	32

3.3.6. Izvedene vrednosti/parametri	34
3.3.7. Grupisanje ispitanika prema varijablama uključenim u studiju i kriterijumi za metaboličke poremećaje	35
3.4. Statistička analiza podataka	39
3.4.1. Metodi deskriptivne statistike	40
3.4.2. Metodi analitičke statistike.....	40
4. Rezultati	42
4.1. Epidemiološke i kliničke karakteristike ispitanika.....	42
4.2. Učestalost metaboličkih poremećaja kod gojazne dece i adolescenata	55
4.3. Karakteristike gojazne dece i adolescenata bez metaboličkih poremećaja	70
4.4. Karakteristike gojazne dece i adolescenata sa i bez rezistencije na insulin.....	96
5. Diskusija	120
5.1. Gojaznost u populaciji dece i adolescenata.....	120
5.2. Metaboličke komplikacije gojaznosti u populaciji gojazne dece i adolescenata...	123
5.2.1. Prevalencija dijabetesa melitusa tipa 2 i drugih poremećaja u regulaciji glukoze .	123
5.2.2. Učestalost dislipidemije i drugih komponenti metaboličkog sindroma	128
5.2.3. Učestalost hiperinsulinemije i rezistencije na insulin.....	134
5.2.4. Učestalost drugih metaboličkih komplikacija gojaznosti	136
5.3. Karakteristike metabolički zdrave gojazne dece i adolescenata	139
5.4. Karakteristike gojazne dece i adolescenata sa očuvanom senzitivnošću na insulin	143
6. Zaključci	146
7. Preporuke	150
8. Literatura.....	154
9. Skraćenice korišćene u tekstu	176

UVOD

1. Uvod

Prekomerna uhranjenost, odnosno predgojaznost i gojaznost sa širokim spektrom metaboličkih komplikacija, posebno tipa 2 dijabetesa melitusa i drugih komponenti metaboličkog sindroma, kako u populaciji odraslih, tako i u populaciji dece i adolescenata predstavlja značajan javno zdravstveni problem (1). Trend porasta prevalencije gojaznosti istovremeno je povezan sa povećanjem rizika za nastanak udruženih endokrinoloških, metaboličkih, kardiovaskularnih, respiratornih i drugih poremećaja zdravlja u populaciji dece i adolescenata.

Pandemija gojaznosti u populaciji dece i adolescenata širom sveta, povezana je i sa značajnim porastom morbiditeta od metaboličkih, kardiovaskularnih i drugih bolesti ne samo u pedijatrijskom uzrastu, već i u adultnom dobu. Naime, prekomerna uhranjenost u detinjstvu je značajan prognostički faktor za prekomernu uhranjenost u starijim životnim dobima. Prekomerna telesna masa u populaciji predškolske dece i školskom uzrastu je povezana sa značajno većim rizikom za prekomernu uhranjenost u adolescenciji, a osobe u trećoj deceniji života imaju deset puta veći rizik za predgojaznosti i gojaznost ako su kao adolescenti bili prekomerno uhranjeni (2, 3). Pored toga, dokazano je da proces ateroskleroze kod gojaznih mladih počinje u adolescenciji, a da učestalost faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja u detinjstvu, koja je u direktnoj proporciji sa stepenom gojaznosti, utiče na povećanje učestalosti kardiovaskularnih oboljenja u adultnom dobu (4-7). Zbog toga se sa pandemijom gojaznosti u populaciji najmlađih očekuje posledično smanjenje kvaliteta života i očekivane prosečne dužine života u narednim generacijama odraslih, kao i veće opterećenje sistema zdravstvene zaštite na svetskom nivou uzrokovano značajnim porastom morbiditeta i mortaliteta od metaboličkih, kardiovaskularnih i drugih bolesti u odraslom dobu (1, 8). Drugim rečima, iznose se čak i pesimistička predviđanja da će zbog pandemije gojaznosti u populaciji mladih, deca današnjice biti prva generacija koje će živeti kraće od svojih roditelja (9).

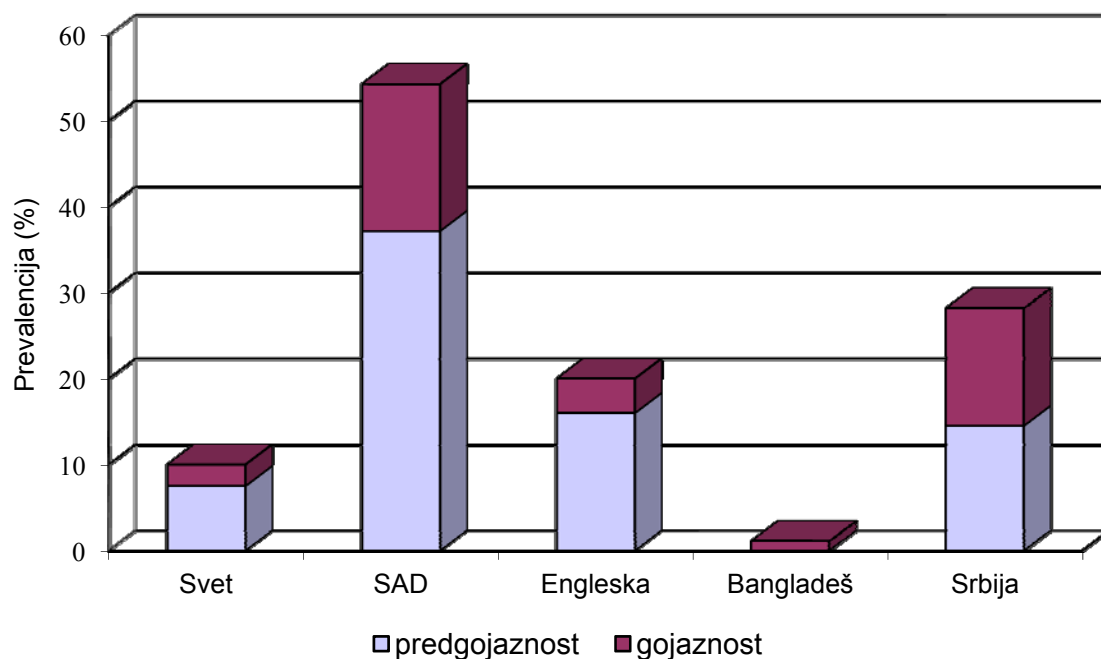
1.1. Predgojaznost i gojaznost u populaciji mladih

Imajući u vidu da je u svetu između 110 i 150 miliona dece i adolescenata predgojazno ili gojazno, može se zaključiti da prekomerna uhranjenost u dečjem uzrastu predstavlja jedan od najozbiljnijih zdravstvenih problema svetske zajednice (10, 11). Najzastupljeniji metod procene stepena uhranjenosti u populaciji dece i adolescenata je određivanje percentilne vrednosti indeksa telesne mase (u daljem tekstu ITM) za odgovarajući uzrast i pol („Body Mass Index“, odnosno BMI u anglosaksonskoj literaturi), koja se nakon toga upoređuje sa graničnim vrednostima za postavljanje dijagnoze prekomerne uhranjenosti, odnosno predgojaznosti i gojaznosti.

Prema evropskim kriterijumima granična vrednost ITM na osnovu koje se postavlja dijagnoza prekomerne uhranjenosti u populaciji dece i adolescenata je 90. percentil, u okviru čega se predgojaznim smatraju deca i adolescenti s ITM ≥ 90 . percentila, ali manjim od 97. percentila, a gojaznim mladi s ITM ≥ 97 . percentila za odgovarajući uzrast i pol. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) se predgojaznim smatraju deca i adolescenti kod kojih je ITM ≥ 85 . percentila, ali manji od 95. percentila, a gojaznim deca i adolescenti čiji je ITM jednak ili veći od vrednosti 95. percentila za odgovarajući pol i uzrast. Američke granične vrednosti (85. i 95. percentil ITM) su najzastupljenije kao kriterijum za definisanje predgojaznosti i gojaznosti u populaciji mladih i ove vrednosti su korišćene u okviru Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije (12). Težak stepen gojaznosti, tzv. ekstremna gojaznost, kod dece i adolescenata definisana je ITM većim od vrednosti 3 standardne devijacije, odnosno 99,9. percentila (1, 13).

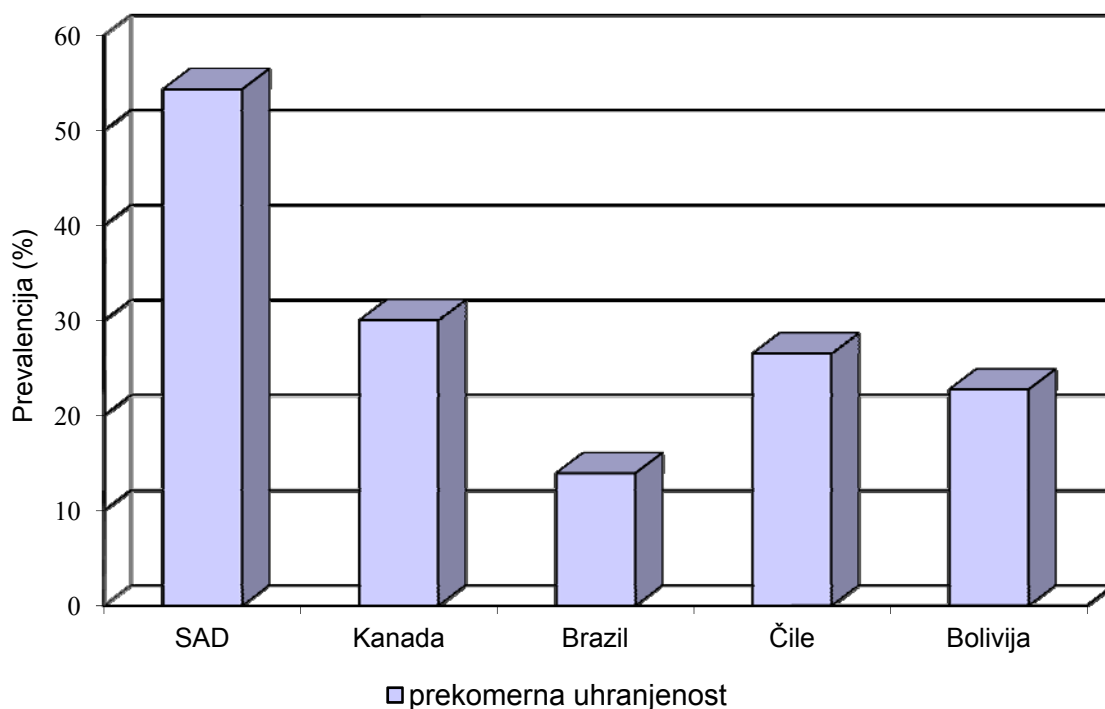
1.1.1. Prevalencija prekomerne uhranjenosti u populaciji dece i adolescenata

Prevalencija gojaznosti u populaciji dece i adolescenata uzrasta od 5 do 17 godina u svetu iznosi 2-3%, a prekomerne uhranjenosti, uključujući gojaznost 10% (13). Treba imati u vidu da učestalost ovih poremećaja uhranjenosti kod mladih u svetu nije jednako raspoređena, pa je ukupna prevalencija predgojaznosti i gojaznosti u određenim zemljama Afrike i Azije manja od 10%, dok je u određenim zemljama Evrope i Amerike značajno veća od 20% (Grafikon 1) (12, 13).



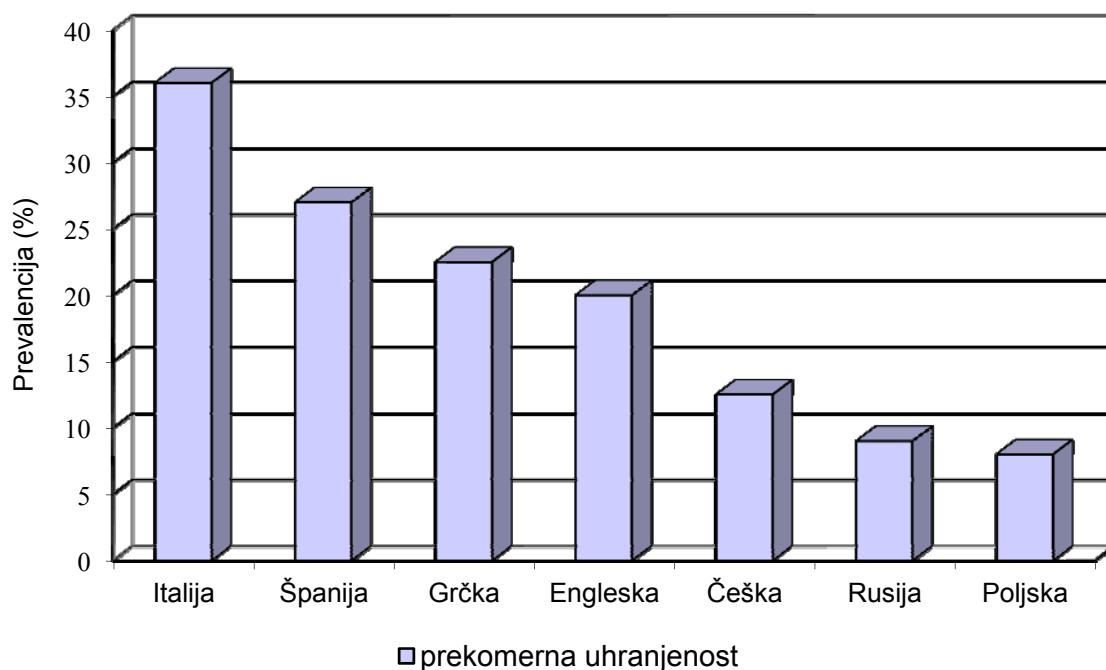
Grafikon 1. Prevalencija predgojaznosti i gojaznosti mladih u svetu

U SAD ukupna prevalencija gojaznosti u populaciji dece i adolescenata je 17,1%, a predgojaznosti 37,2% (14, 15). U Kanadi je 33% dečaka i 27% devojčica prekomerno uhranjeno (16). U Brazilu je procenat dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom uključujući gojazne 13,9%, u Čileu 26,5%, u Boliviji 22,7%, a u Dominikanskoj Republici 15,3% (Grafikon 2) (17-19).



Grafikon 2. Prevalencija prekomerne uhranjenosti mladih u Americi

Prevalencija predgojaznosti i gojaznosti kod dece i adolescenata u Evropi je nesporno velika s uočenim trendom rasta, ali je i dalje manja u odnosu na SAD (14, 20). U Evropi je najveća prevalencija prekomerne uhranjenosti mladih u zemljama južnog regiona i iznosi 20 do 35%, dok je u severnoevropskim zemljama učestalost znatno manja, u rasponu od 10 do 20% (Grafikon 3) (13). U Španiji prevalencija predgojaznosti i gojaznosti kod mladih iznosi 27%, a u Grčkoj 26% kod dečaka i 19% kod devojčica (13, 21). U Italiji je čak 36% dece uzrasta devet godina prekomerno uhranjeno (22). Procenat predgojazne i gojazne dece i adolescenata u Engleskoj iznosi 20% (23), u Češkoj 12,5%, u Rusiji 9%, a u Poljskoj 8% (17, 24, 25).

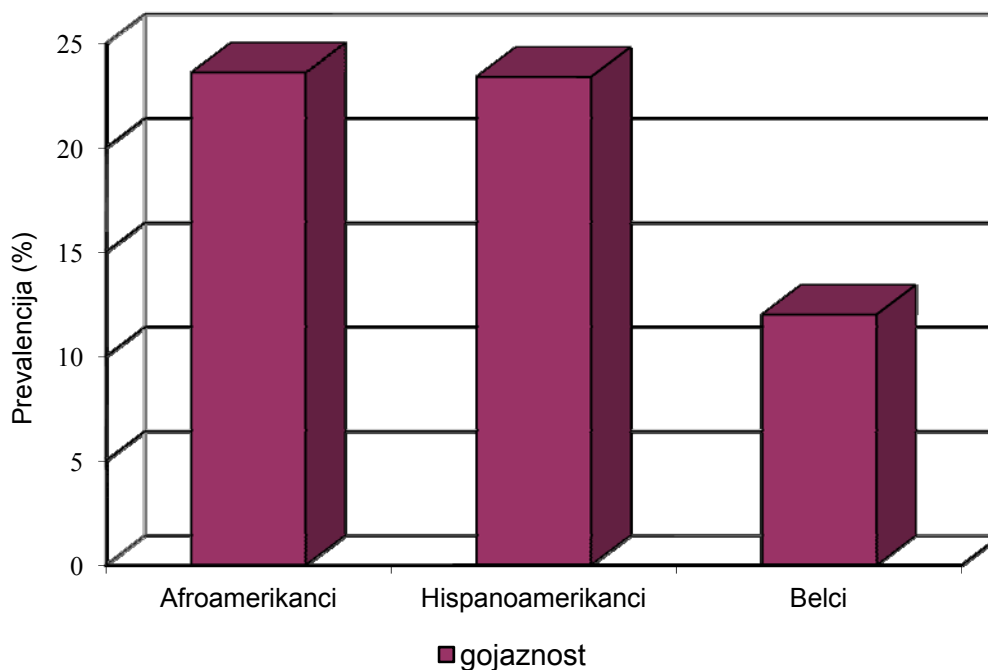


Grafikon 3. Prevalencija prekomerne uhranjenosti mladih u Evropi

Prema rezultatima populacionih istraživanja učestalost prekomerne uhranjenosti kod dece i adolescenata u drugim delovima sveta iznosi: u Australiji 20%, u Japanu 10,8%, u Egiptu 25% kod predškolske dece i 14% kod adolescenata, u više ispitivanih zemalja Afrike iznosi 8,4% (19, 26-28). Nasuprot tome, određen broj zemalja ima značajno manju prevalenciju gojaznosti: 1,1% u Bangladešu, 0,8% u Filipinima, 0,7% u Vijetnamu i 0,3% u Nepal (29).

Treba imati u vidu da se prevalencija gojaznosti u svim zemljama značajno razlikuje u zavisnosti od etničke pripadnosti. Pored kulturoloških i socioekonomskih razlika, razlike u etničkom sastavu predstavljaju značajan uzrok manje prevalencije prekomerne uhranjenosti u Evropi u odnosu na SAD zbog činjenice da su deca određenih etničkih subpopulacija u većem riziku za razvijanje ovih poremećaja zdravlja, sa najvećom prevalencijom među mladima afričkog i meksičkog porekla (13, 14). Primer ovih razlika može se najbolje videti u razlikama u prevalenciji gojaznosti kod američke dece uzrasta 12-19 godina koja kod mladih Amerikanaca afričkog porekla iznosi 23,6%, kod Hispanoamerikanaca 23,4%, a kod belaca 12% (Grafikon 4) (14). Iako je uočeno da je prevalencija gojaznosti u bogatim zemljama veća u siromašnim slojevima, a da je u zemljama u

razvoju gojaznost češća u bogatijim slojevima stanovništva, uticaj socio-ekonomskog statusa na prevalenciju prekomerne uhranjenosti u populaciji mladih nije potvrđen (30).



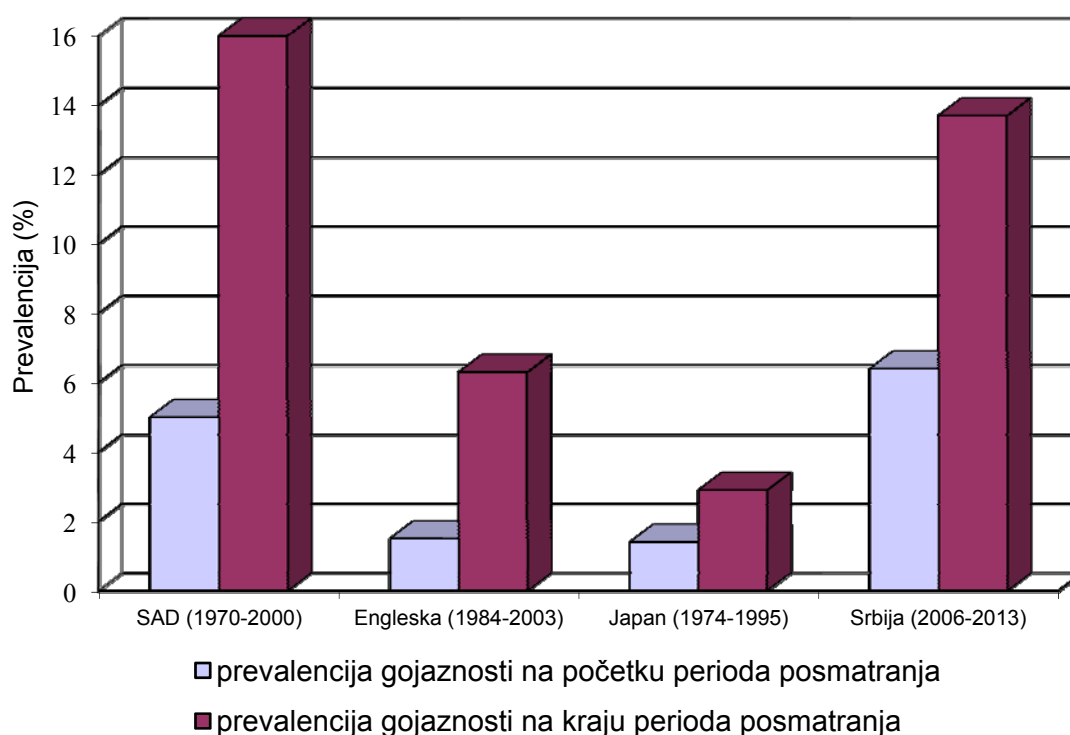
Grafikon 4. Prevalencija gojaznosti kod mladih uzrasta 12-19 godina u SAD

1.1.2. Prevalencija predgojaznosti i gojaznosti kod mladih u Srbiji

U Srbiji, prema rezultatima Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije u 2013. godini, više od četvrtine (28,2%) dece i adolescenata uzrasta 7-14 godina bila je prekomerno uhranjena, od čega je 14,5% dece bilo predgojazno (ITM \geq 85. percentila), a 13,7% gojazno (ITM \geq 95. percentila) (Grafikon 1) (12). Prevalencija gojaznosti u populaciji dece i adolescenata u Srbiji slična je prevalenciji gojaznosti u drugim zemljama regiona (23, 31, 32).

1.1.3. Trend porasta prevalencije gojznosti kod mladih

Od velike prevalencije više zabrinjava trend povećanja prevalencije gojznosti uočen kod dece i adolescenata širom sveta (11). Prevalencija gojznosti u zemljama evropskog regiona trostruko je povećana tokom poslednje dve decenije. Godišnji trend porasta prevalencije predgojznosti i gojznosti u populaciji dece i adolescenata ima karakteristike pandemije od izuzetnog zdravstvenog, ekonomskog i demografskog značaja (Grafikon 5) (1).



Grafikon 5. Trend porasta prevalencije gojznosti u populaciji dece i adolescenata

U SAD u periodu 1970-2000. godine opisan je skoro četvorostruki porast prevalencije gojznosti u uzrastu 6-11 godina i trostruki porast kod starije dece i adolescenata (15, 33). U istom periodu učestalost predgojznosti kod dece starije od 6 godina porasla je 2,5 puta (15, 33). U Kanadi je u periodu 1981-1996. godine došlo do skoro trostrukog, u Brazilu u periodu 1974-1997. godine do trostrukog, a u Čileu u periodu 1987-2000. godine do dvostrukog povećanja prevalencije

prekomerne uhranjenosti kod mladih (16-18). Najveće povećanje zabeleženo je kod mladih Amerikanaca afričkog porekla i Hispanoamerikanaca (34).

Epidemija gojaznosti nije ograničena na zemlje Amerike jer se i u većini zemalja evropskog regiona takođe registruje stalan godišnji porast prevalencije prekomerne uhranjenosti u populaciji dece i adolescenata, u pojedinim čak 1% (13, 20, 35). U Engleskoj je kod dečaka utvrđen porast sa 1,2% u 1984. godini na 3,4% u 1997. godini i 6% u 2003. godini, a kod devojčica u istom periodu sa 1,8% na 4,5% i 6,6%, što ukazuje na akceleraciju porasta prevalencije gojaznosti (36).

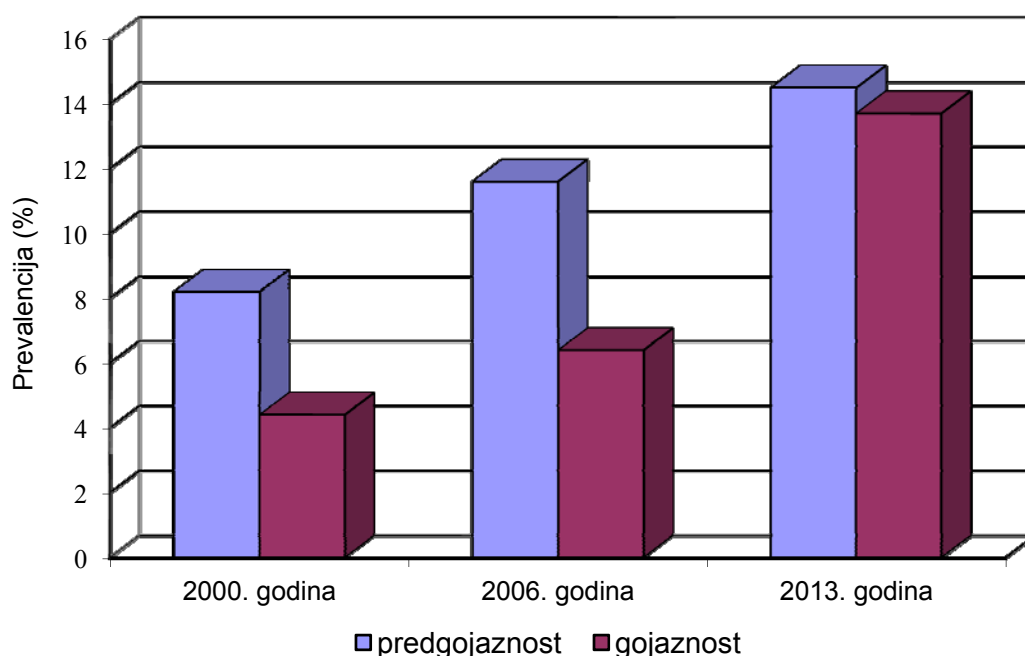
Porast prevalencije gojaznosti mladih beleži se i u drugim zemljama. U Australiji je u periodu 1985-1995. godine registrovano skoro dvostruko, u Japanu u periodu 1974-1995. godine dvostruko povećanje, a u Kini je od 1991. do 1997. godine zabeleženo uvećanje prevalencije prekomerne uhranjenosti u populaciji dece i adolescenata sa 7,7% na 12,4% (17, 26, 28).

Za razliku od navedenih, u pojedinim zemljama beleži se suprotan trend. U Rusiji je od 1992. do 1998. godine registrovano smanjenje prevalencije predgojaznosti i gojaznosti mladih sa 15,6% na 9% (17). U Poljskoj je 1994. godine prevalencija prekomerne uhranjenosti dece i adolescenata iznosila 8% u odnosu na prethodno utvrđenu od 10%, a u Kolumbiji je u periodu 1986-1995. godine registrovano skoro dvostruko smanjenje prevalencije gojaznosti u subpopulaciji dece predškolskog uzrasta (24, 29). Ipak, zemlje u kojima je zabeleženo smanjenje prevalencije gojaznosti mladih su malobrojne, a registrovan trend se pripisuje uticaju ekonomske krize u tim zemljama tokom perioda posmatranja (13).

1.1.4. Epidemija gojaznosti kod mladih u Srbiji

Pandemija gojaznosti u populaciji dece i adolescenata slična postojećoj epidemiološkoj situaciji u regionu nije zaobišla našu zemlju (Grafikon 6). U Srbiji je u periodu 1972-1974. godine gojaznost (definisana telesnom masom za 20% većom od prosečne za uzrast i pol) utvrđena je kod 7,2% školske i 5% predškolske dece (37). U 2000. godini procenjena prevalencija predgojaznosti u populaciji dece i adolescenata uzrasta 7-14 godina u Srbiji iznosila je 8,2%, a gojaznosti 4,4%, da

bi posle šest godina porasla na 11,6% za predgojaznost i 6,4% za gojaznost (Grafikon 6) (38). Rezultati istraživanja kojim je procenjivan status uhranjenosti 854 učenika osnovnih škola u Beogradu u periodu 2006-2007. godine pokazali su prevalenciju predgojaznosti od 15,2%, a gojaznosti od 15,5% u istoj uzrasnoj grupi (39). Trend povećanja prevalencije nastavio se tokom poslednjih godina sa povećanim intenzitetom, tako da je, na osnovu rezultata Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije u 2013. godini, tokom poslednjih 13 godina prevalencija gojaznosti porasla 3,1 puta (sa 4,4% na 13,7%), a predgojaznosti 1,8 puta (sa 8,2% na 14,5%), kao što je prikazano u grafikonu 6 (12).



Grafikon 6. Porast prevalencije predgojaznosti i gojaznosti mladih u Srbiji za period 2000. do 2013. godine

1.2. Metaboličke komplikacije gojaznosti u populaciji dece i adolescenata

Opisani trend porasta prevalencije gojaznosti koja u savremenom svetu dostiže razmere pandemije dovodi do povećanja rizika za nastanak udruženih endokrinoloških, metaboličkih, kardiovaskularnih, respiratornih i drugih poremećaja zdravlja u populaciji dece i adolescenata. Tip 2 dijabetesa melitusa i metabolički sindrom predstavljaju najznačajnije komplikacije, a sa pandemijom gojaznosti uočava se značajan porast prevalencije ovih poremećaja zdravlja u populaciji mladih (13, 40-42).

1.2.1. Dijabetes melitus tipa 2 i drugi poremećaji u regulaciji glukoze kod mladih

Od kraja prošlog veka u populaciji dece i adolescenata uočen je porast učestalosti tipa 2 dijabetesa melitusa (T2DM) i drugih poremećaja u regulaciji glukoze, koji su ranije uočavani samo kod odraslih (43, 44). Iako je učestalost značajno manja u pedijatrijskoj populaciji, obolevanje od T2DM u tako ranom uzrastu ima izuzetan javno zdravstveni značaj jer doprinosi većem riziku za raniji nastanak komplikacija ovog oboljenja, poput kardiovaskularnih bolesti, bubrežne insuficijencije ili oštećenja vida (13). Veliki broj činilaca, uključujući pozitivnu porodičnu anamnezu i etničku pripadnost povećavaju verovatnoću da dete oboli od T2DM, ali nesumnjivo najznačajniji faktor rizika predstavlja gojaznost (13). Za razliku od gojaznosti, dosadašnji porast prevalencije T2DM kod dece i adolescenata na globalnom nivou još uvek nema razmere pandemije. Ipak, uporedo sa trendom povećanja učestalosti i stepena gojaznosti kod najmlađih uočava se nesumnjiv porast učestalosti ove bolesti (43, 44).

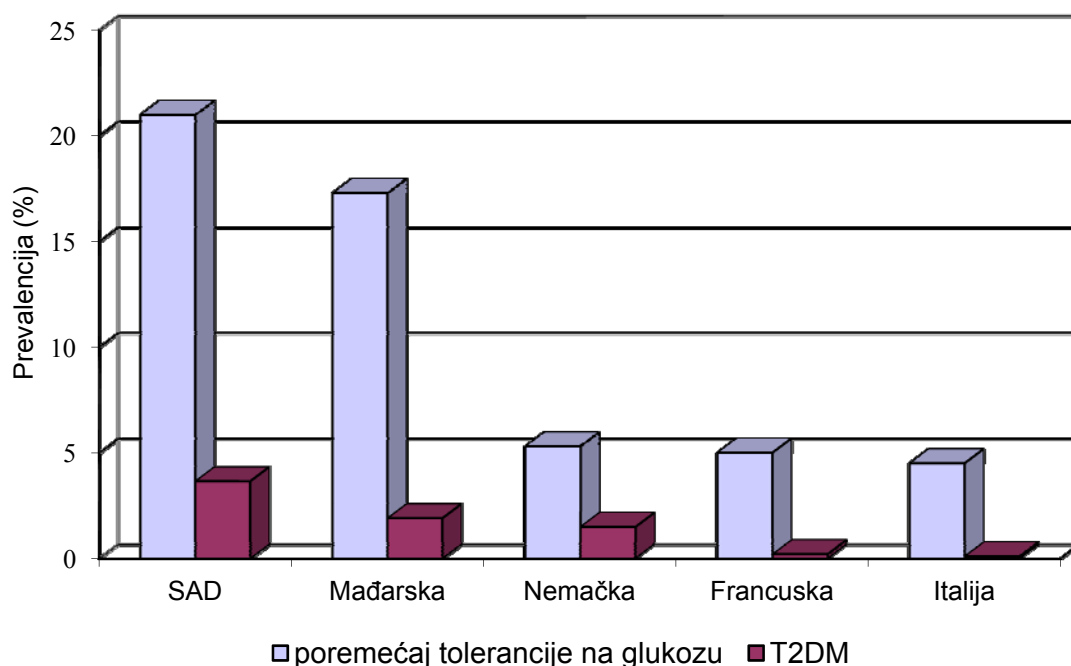
Pojedina populaciona istraživanja u SAD beleže izuzetan porast prevalencije T2DM u populaciji dece i adolescenata, poput istraživanja u Sinsinatiju gde je u periodu od 1982. do 1994. godine nađeno desetostruko povećanje prevalencije ove bolesti u populaciji adolescenata (45). I u drugim zemljama utvrđen je značajan porast učestalosti T2DM kod mladih, poput Japana, gde je prevalencija bila

dvostruko veća 1990. godine u odnosu na 1970. godinu (46). Sa povećanjem prevalencije, udeo T2DM u opštem morbiditetu od dijabetesa melitusa u pedijatrijskoj populaciji postao je značajniji. Nalazi istraživanja sprovedenih u SAD ukazuju da 8-45% svih pedijatrijskih bolesnika, odnosno 20% dece i adolescenata uzrasta 10-19 godina sa novootkrivenim dijabetesom melitusom imaju tip 2 ovog oboljenja (47, 48). U Tajvanu je u populaciji školske dece i adolescenata nacionalnim skriningom uočen odnos stopa godišnje incidencije tipa 2 prema tipu 1 dijabetesa melitusa od čak 6:1 (49). Nasuprot tome, rezultati istraživanja ukazuju da je u Evropi zastupljenost T2DM kod dece i adolescenata sa šećernom bolešću značajno manja. Analizom multicentrične baze podataka 148 pedijatrijskih centara za dijabetes u Nemačkoj i Austriji utvrđena je ukupna zastupljenost T2DM od samo 0,6% kod dece sa dijabetesom melitusom (50). Sličan nalaz male zastupljenosti (0,5%) T2DM kod mladih sa šećernom bolešću zabeležen je i u Švedskoj (51). U Austriji je među adolescentima obolelim od dijabetesa melitusa registrovana prevalencija T2DM od 0,9% (52).

Prevalencija T2DM u populaciji dece i adolescenata se u različitim delovima sveta značajno razlikuje, s najvećom učestalošću u SAD i zemljama Azije (53). Populacionim istraživanjem u SAD u periodu 1999-2002. godine utvrđeno je da 0,15% dece uzrasta 12-19 godina ima T2DM, a čak 11% povišenu glikemiju naše (54). Najopsežnija istraživanja prevalencije i incidencije T2DM u populaciji mladih u Aziji su sprovedena u Japanu i Tajvanu. U Japanu je u okviru ovih istraživanja podvrgnuto skriningu za glikozuriju približno 9,2 miliona đaka osnovnih škola, a u Tajvanu skoro 2,9 miliona đaka osnovnih i srednjih škola. Rezultati ovih masovnih istraživanja ukazali su na godišnju stopu incidencije od 2,55/100.000 osoba-godina u Japanu i 6,55/100.000 osoba-godina u Tajvanu (49, 55). U Evropi nisu dostupni podaci o prevalenciji T2DM na nivou pedijatrijske populacije za većinu zemalja, ali rezultati istraživanja ukazuju da je porast prevalencije ovog oboljenja kod mladih u Evropi manje izražen nego u Americi i Aziji (53). Na osnovu publikovanih podataka može se zaključiti da je prvom bolesniku pedijatrijskog uzrasta sa T2DM u Evropi dijagnoza postavljena 1993. godine, a da je tokom narednih sedam godina otkriveno još 17 novih bolesnika, od čega je 15 bilo južnoazijskog porekla (40). Procena prevalencije T2DM u uzrastu

do 20. godine u Nemačkoj iznosi 0,002% prema podacima iz 2005. godine, dok je u Engleskoj 2000. godine prevalencija u populaciji belaca uzrasta do 16. godina iznosila 0,0001% (53, 56). U Austriji je godišnja stopa T2DM u uzrastu do 15 godina 0,25/100.000 osoba-godina, a u Engleskoj među belcima uzrasta do 16 godina 0,35/100.000 osoba-godina, među decom južnoazijskog porekla 1,25/100.000 osoba-godina, a u subpopulaciji mladih crnaca 3,9/100.000 osoba-godina (57, 58).

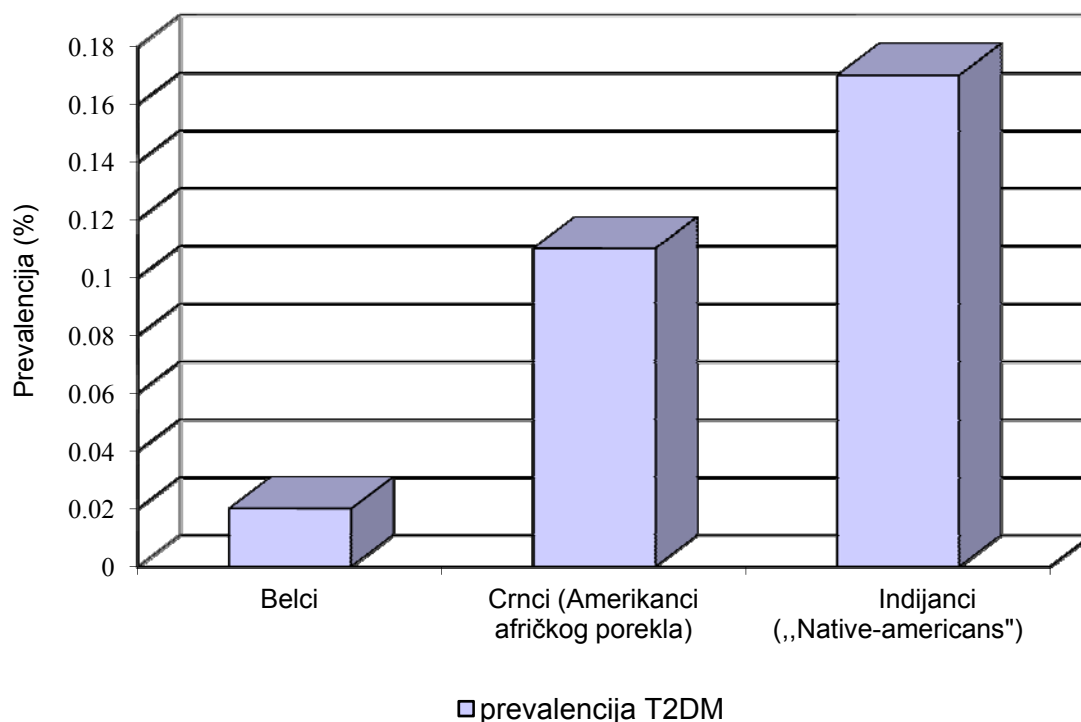
Iako detaljni podaci o učestalosti T2DM i poremećaja u regulaciji glukoze u opštoj pedijatrijskoj populaciji najvećeg broja zemalja Evrope nedostaju, učinjeno je više kliničkih istraživanja u cilju određivanja prevalencije ovih poremećaja u subpopulaciji gojazne dece i adolescenata, prvenstveno zbog činjenice da gojaznost predstavlja najznačajniji faktor rizika (Grafikon 7) (13, 40, 59-61). Rezultati kliničkih ispitivanja u Nemačkoj ukazuju da je prevalencija T2DM među gojaznom decom i adolescentima 1,5%, a prevalencija poremećaja tolerancije na glukozu 5,3%. U Mađarskoj je prevalencija T2DM u ispitivanoj grupi gojazne dece iznosila 1,9%, a prevalencija poremećaja tolerancije na glukozu 17,3%. U Francuskoj je 0,2% ispitane gojazne dece i adolescenata imalo T2DM, a 5,0% poremećaj tolerancije na glukozu. U Italiji je T2DM otkriven kod 0,1% gojazne dece, a poremećaj tolerancije na glukozu kod 4,5%, dok je u Velikoj Britaniji prevalencija poremećaja tolerancije na glukozu među mladim gojaznim osobama iznosila 11%. Ovi podaci su od velikog značaja jer u nedostatku velikih populacionih istraživanja pružaju jedini uvid u epidemiološku situaciju po pitanju pedijatrijskog T2DM u regionu (Grafikon 7), a takođe omogućavaju poređenje sa prevalencijom ovog oboljenja u subpopulaciji gojazne dece i adolescenata u SAD. Prilikom upoređivanja prevalencija T2DM i poremećaja tolerancije na glukozu treba imati na umu da su u navedenim studijama postojale manje razlike u graničnim vrednostima ITM korišćenim za definisanje gojaznosti (13, 40, 59-61).



Grafikon 7. Prevalencija poremećaja tolerancije na glukozu i tipa 2 dijabetesa melitusa u populaciji gojazne dece i adolescenata u različitim zemljama sveta

Kao što bi se moglo pretpostaviti i u subpopulaciji gojazne dece i adolescenata, prevalencija T2DM i drugih poremećaja u homeostazi glukoze je značajno veća u SAD (Grafikon 7). Prema rezultatima više istraživanja učinjenih u SAD, u grupama ispitivane gojazne dece i adolescenata učestalost T2DM iznosila je od 1,3-6,0% a učestalost poremećaja tolerancije na glukozu 17-25% (62-64). U Americi je, zbog ovako velike učestalosti T2DM u populaciji gojazne dece i adolescenata od strane Američke asocijacije za dijabetes (ADA) preporučen skrining za decu i adolescente sa prekomernom telesnom masom koji imaju i druge faktore rizika kao što su pozitivna porodična anamneza ili pripadnost određenim etničkim grupama (31, 65).

Veća prevalencija tipa 2 dijabetesa u pedijatrijskoj populaciji SAD i Azije u odnosu na Evropu je verovatno najvećim delom posledica činjenice da su određene etničke grupe, odnosno deca meksičkog, azijskog, afričkog i indijanskog (američki starosedeci) porekla u daleko većem riziku za obolevanje od T2DM u odnosu na ostatak populacije (Grafikon 8) (13, 40, 48, 49, 53, 55, 66).



Grafikon 8. Prevalencija tipa 2 dijabetesa melitusa u okviru različitih etničkih grupa dece i adolescenata uzrasta 10-19 godina u SAD

Prevalencija T2DM u uzrastu od 10 do 19 godina u SAD iznosi 0,02% kod belaca, 0,11% kod Amerikanaca afričkog porekla i 0,17% kod Indijanaca (Grafikon 8) (48). U odnosu na ukupan broj dece i adolescenata obolelih od dijabetesa melitusa, učestalost T2DM kod mladih je 6% u subpopulaciji belaca, 33% kod Amerikanaca afričkog porekla i 76% u subpopulaciji Indijanaca (48). Skoro 0,5% celokupne populacije adolescenata indijanskog porekla u SAD i Kanadi imaju tip 2 dijabetesa melitusa, s izuzetno velikom prevalencijom u subpopulaciji Pima Indijanaca koja iznosi čak 5,1% (66).

1.2.2. Metabolički sindrom u populaciji dece i adolescenata

Udruženost abdominalne gojaznosti, poremećaja tolerancije na glukozu, dislipidemije i hipertenzije kao poznatih faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja i tip 2 dijabetesa melitusa, nekada poznata kao „sindrom X“, „metabolički kardiovaskularni sindrom“ ili „smrtonosni kvartet“, a danas kao metabolički sindrom koji obuhvata i tip 2 dijabetesa melitusa predstavlja jednu od najznačajnijih komplikacija gojaznosti (40, 41).

Iako je udruženost rezistencije na insulin i drugih poznatih faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja i tip 2 dijabetesa melitusa poznata još od prve polovine prošlog veka, tek tokom poslednjih deset godina su od strane Svetske zdravstvene organizacije i Internacionalne federacije za dijabetes utvrđeni usaglašeni klinički kriterijumi za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma, kako kod odraslih, tako i u populaciji dece i adolescenata (40, 41, 67, 68). Prema usaglašenoj definiciji metaboličkog sindroma skoro trećina populacije odraslih ima metabolički sindrom, zbog čega su u petostruko većem riziku za obolevanje od T2DM i dvostruko većem riziku za umiranje od kardiovaskularnih oboljenja (41, 42, 69). U populaciji dece i adolescenata učestalost metaboličkog sindroma se povećava uporedo sa pandemijom gojaznosti koja je glavna karakteristika ovog sindroma i ima centralnu ulogu u njegovom razvoju (42, 68, 70).

Kod odraslih osoba sa metaboličkim sindromom u odnosu na ostatak populacije incidencija infarkta miokarda ili moždanog udara je dva do tri puta, a T2DM čak pet puta veća (41). Imajući u vidu činjenicu da su kardiovaskularna oboljenja vodeći uzrok smrti u svetu, kao i da osobe sa T2DM imaju u proseku za 13 godina kraći životni vek od osoba koje nemaju tip 2 dijabetesa, jasan je izuzetan javno zdravstveni značaj velike prevalencije metaboličkog sindroma (9, 71).

Treba imati na umu da uticaj metaboličkog sindroma nije ograničen na zdravlje samo odraslih osoba. Rezultati istraživanja ukazuju na činjenicu da proces ateroskleroze kod mladih, posebno gojaznih, počinje još u dečjem uzrastu i da je u neposrednoj vezi sa stepenom gojaznosti i postojanjem metaboličkog sindroma. Naime, u više istraživanja autopsijom su otkrivene masne mrlje i fibrozni

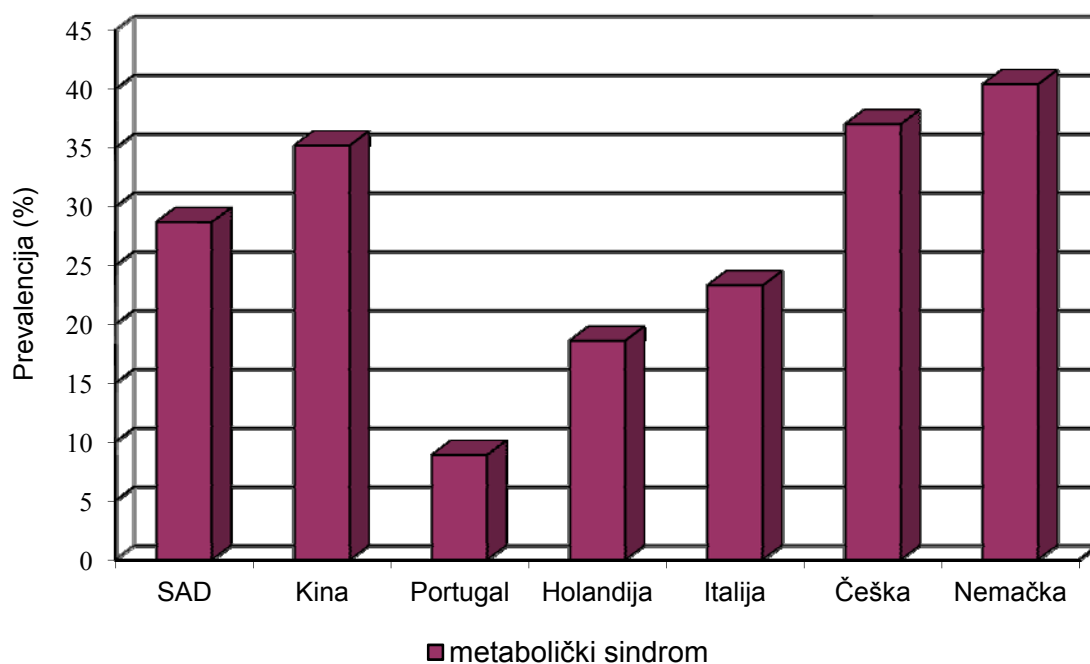
„plakovi“ aorte i koronarnih arterija gojaznih adolescenata (5, 7). Ovi nalazi omogućavaju bolje razumevanje rezultata istraživanja koja ukazuju da nalazi komponenti metaboličkog sindroma u populaciji dece i adolescenata povećava incidenciju fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja u kasnijim godinama (4). Stoga je rano prepoznavanje i lečenje dece sa metaboličkim sindromom i preduzimanje mera prevencije od ključnog značaja za smanjenje rizika od ranih kardiovaskularnih i drugih komplikacija gojaznosti (72).

Rezultati iz Studije o bolestima srca iz Bogaluze (SAD) ukazali su da skoro svaka druga gojazna mlada osoba ima jednu ili više komponenti metaboličkog sindroma. Takođe je uočeno da je prevalencija faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja direktno proporcionalna stepenu prekomerne uhranjenosti, odnosno gojaznosti (73). U populaciji predgojazne i gojazne dece i adolescenata prevalencija hiperholesterolemije bila je 2,4 puta, sniženih koncentracija HDL- holesterola 3,4 puta, povećanih koncentracija LDL- holesterola 3,0 puta, hipertrigliceridemije 7,1 puta, i arterijske hipertenzije 4,5 puta veća u odnosu na normalno uhranjenu decu i adolescente (73). U populaciji predgojazne dece i adolescenata 19% je imalo više od jednog, a 5% predgojazne dece više od dva faktora rizika za kardiovaskularne bolesti. Prevalencija ovih faktora rizika je još veća u grupi gojaznih, tako da 39% gojazne dece i adolescenata ima dva ili više, a 18% tri ili više faktora rizika za kardiovaskularne bolesti. U grupi ekstremno gojazne dece i adolescenata, s ITM \geq 99. percentila, odnosno 3 SD, 59% dece imalo je dva ili više, a 33% tri ili više faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (6).

Prema rezultatima više istraživanja prevalencija metaboličkog sindroma u populaciji dece i adolescenata, u neposrednoj korelaciji sa stepenom prekomerne uhranjenosti iznosi i do 50% (42, 74, 75). U reprezentativnom uzorku populacije adolescenata u SAD za period 1988-1994. godine procenjena je ukupna prevalencija metaboličkog sindroma od 4,2%. Kao i u drugim istraživanjima, utvrđena je direktna proporcija stepena prekomerne uhranjenosti sa prevalencijom metaboličkog sindroma, tako da je učestalost kod normalno uhranjenih bila manja od 0,1%, kod predgojaznih 6,8%, a kod gojaznih adolescenata čak 28,7% (70). Slični nalazi su dobijeni populacionim istraživanjem u Kini, gde je ukupna

prevalencija metaboličkog sindroma u populaciji dece i adolescenata iznosila 3,7%, kod predgojaznih 23,4%, a kod gojaznih 35,2% (76).

Prevalencija metaboličkog sindroma kod gojazne dece i adolescenata širom sveta, kao i prevalencija T2DM, razlikuje se u odnosu na etnički sastav populacije, sa većom zastupljenošću u subpopulacijama meksičkog i azijskog porekla, i posledično većom prevalencijom metaboličkog sindroma u Sjedinjenim Američkim Državama i zemljama Azije u odnosu na zemlje evropskog regiona (42, 67, 74, 75). Prema rezultatima velikih populacionih istraživanja u SAD približno trećina gojaznih adolescenata ima metabolički sindrom, dok je u Kini prevalencija ovog sindroma u populaciji gojazne dece i adolescenata 35,2% (70, 76). Za većinu zemalja evropskog regiona ne postoje podaci populacionih istraživanja na nacionalnom nivou, a rezultati kliničkih studija prevalencije u grupama gojazne dece i adolescenata ukazuju da je učestalost metaboličkog sindroma u većini zemalja Evrope manja u odnosu na SAD i zemlje Azije. Ipak, ova razlika u prevalenciji nije tako izražena kao po pitanju T2DM i metabolički sindrom predstavlja čestu komplikaciju gojaznosti mladih u Evropi (Grafikon 9). Na osnovu rezultata ovih studija prevalencije u grupama gojazne dece i adolescenata korišćenjem usaglašenih kriterijuma Internacionalne federacije za dijabetes utvrđena je najmanja prevalencija metaboličkog sindroma kod gojaznih mladih od 8,9% u Portugalu, a u Holandiji i Italiji značajno veća prevalencija od 18,6%, odnosno 23,3%. Kod gojaznih mladih u Češkoj čak 37% ispitanih imalo je metabolički sindrom, a najveća prevalencija od čak 40,4% otkrivena je u Nemačkoj (Grafikon 9) (68, 77-80). Iako su u navedenim studijama postojale razlike u stepenu gojaznosti i uzrastu ispitanika, u nedostatku velikih populacionih istraživanja navedeni podaci pružaju jedini uvid u epidemiološku situaciju po pitanju pedijatrijskog metaboličkog sindroma u evropskom regionu.



Grafikon 9. Prevalencija metaboličkog sindroma u populaciji gojazne dece i adolescenata u različitim zemljama sveta

Usled velike prevalencije metaboličkog sindroma u populaciji mladih, velikog značaja otkrivanja dece i adolescenata u riziku i potrebe za jedinstvenim kriterijumima radi globalnih epidemioloških analiza, Internacionalna federacija za dijabetes (IDF) je izradila usaglašene kriterijume za dijagnozu metaboličkog sindroma koji su podeljeni prema uzrasnim grupama, uz preporuku da se za dijagnostikovanje metaboličkog sindroma primenjuju tek u uzrastu od 10 i više godina (68). Imajući u vidu da se kod mladih veličina tela, krvni pritisak i nivoi lipida menjaju u skladu sa telesnim rastom i razvojem, kod dece i adolescenata nije moguće primeniti istu definiciju kao i kod odraslih, već je potrebna primena kriterijuma u skladu sa njihovim hronološkim uzrastom (72, 81). Takođe, pubertet ima značajan uticaj na distribuciju masti, insulinemiju i stepen rezistencije na insulin (81). Zbog toga je u okviru usaglašene IDF definicije metaboličkog sindroma kod dece i adolescenata predviđena primena različitih kriterijuma u skladu s uzrasnim grupama.

Prema ovim kriterijumima, za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma obavezan je nalaz abdominalne gojaznosti definisane obimom struka ≥ 90 .

percentila za odgovarajući pol i uzrast, ili graničnim vrednostima obima struka za odrasle (OS \geq 94 cm za muškarce i OS \geq 80 cm za žene) u slučaju da je obim struka deteta ili adolescenta veći od navedenih graničnih vrednosti. Pored nalaza abdominalne gojaznosti, za dijagnozu metaboličkog sindroma potrebno je da dete ili adolescent ima još najmanje dve komponente metaboličkog sindroma koje obuhvataju: visok nivo triglicerida, nizak nivo HDL holesterola, visok krvni pritisak i povećanu glikemiju našte ili T2DM. Za decu uzrasta 10-16 godina kriterijumi su: nivo triglicerida \geq 1,7 mmol/l, nivo HDL holesterola $<$ 1,03 mmol/l, sistolni krvni pritisak \geq 130 mmHg ili dijastolni krvni pritisak \geq 85 mmHg i povećana glikemija našte ili T2DM. Kod dece uzrasta 16 i više godina primenjuju se kriterijumi za odrasle: nivo triglicerida \geq 1,7 mmol/l, nivo HDL holesterola kod dečaka $<$ 1,03 mmol/l, a kod devojčica $<$ 1,29 mmol/l, sistolni krvni pritisak \geq 130 mmHg ili dijastolni krvni pritisak \geq 85 mmHg i povećana glikemija našte ili T2DM. Za decu mlađu od 10 godina kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma nisu izrađeni, ali je IDF iznela preporuku o neophodnosti uvođenja intenzivnih mera u cilju redukcije telesne mase.

Od usaglašenih IDF kriterijuma se očekuje da doprinesu usklađenosti podataka o globalnoj prevalenciji metaboličkog sindroma, kao i da svojom jednostavnošću u svakodnevnoj kliničkoj primeni doprinesu ranijem otkrivanju i lečenju dece sa tim sindromom, a u cilju prevencije kardiovaskularnih oboljenja i tipa 2 dijabetesa melitusa (68, 72).

1.2.3. Druge metaboličke komplikacije gojaznosti u populaciji dece i adolescenata

Rezistencija na insulin i bazalna hiperinsulinemija smatraju se glavnim činiocima u patogenezi metaboličkog sindroma i predstavljaju nezavisne faktore rizika za kardiovaskularna oboljenja (13, 67, 68). U okviru jedne od prvih definicija metaboličkog sindroma, tada „Sindroma X“, rezistencija na insulin je smatrana primarnim poremećajem povezanim sa posledičnom hiperinsulinemijom, a i danas se smatra da pored gojaznosti, centralnu ulogu u nastanku metaboličkog sindroma ima rezistencija na insulin (40, 67).

Nalazi više istraživanja ukazuju da gojaznost predstavlja najznačajniji faktor rizika za rezistenciju na insulin, kao i da je ektopično, odnosno visceralno nagomilavanje masti povezano sa povećanjem bazalne insulinemije. Smatra se da kada kod gojazne dece i adolescenata dođe do smanjenja senzitivnosti na insulin, gojaznost i rezistencija na insulin zajedno doprinose nastanku metaboličkog sindroma (68, 82). Rezistencija na insulin, iako je jedna od najznačajnijih komponenti, nije obuhvaćena usaglašenom IDF definicijom metaboličkog sindroma zato što je zaključeno da procena stepena rezistencije na insulin nije pogodna za svakodnevnu kliničku primenu. Umesto toga, definisano je da je abdominalna gojaznost neophodan kriterijum za metabolički sindrom, prvenstveno zbog činjenice da postoji značajna korelacija između abdominalne gojaznosti i stepena rezistencije na insulin (68). Učestalost rezistencije na insulin u populaciji gojazne dece i adolescenata iznosi i do 70%, a hiperinsulinemije do 43,7% (82-87).

Povećani nivoi ukupnog i LDL holesterola gojazne dece i adolescenata predstavljaju nezavisne faktore rizika za kardiovaskularna oboljenja u kasnijem životu (13, 88). Prevalencija ovih faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja u populaciji gojazne dece i adolescenata, registrovana u većem broju istraživanja širom sveta, iznosi 14-27% za povećanu koncentraciju ukupnog holesterola i 15,8-29,9% za povećanu koncentraciju LDL holesterola (59, 89-92). Hiperuricemija se takođe ne ubraja u komponente metaboličkog sindroma, ali postoji značajna povezanost metaboličkog sindroma sa povećanim koncentracijama mokraćne kiseline u krvi, kako u populaciji odraslih, tako i kod dece i adolescenata (93). Nalazi više istraživanja ukazuju da je učestalost metaboličkog sindroma i do 20 puta veća kod osoba sa visokim nivoima mokraćne kiseline (94). Nezavisno od ove povezanosti, hiperuricemija predstavlja i samostalan faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja (94). Prevalencija hiperuricemije u populaciji prekomerno uhranjene dece i adolescenata iznosi do 36%, dok je kod mladih sa normalnom telesnom masom učestalost i do četiri puta manja (59, 95).

Steatoza jetre koja nije posledica hronične zloupotrebe alkohola već gojaznosti („Nonalcoholic fatty liver disease“ u anglosaksonskoj literaturi), u populaciji dece i adolescenata u svetu predstavlja bolest jetre najveće učestalosti i značajno je zdravstveno opterećenje za gojazne mlade (96). Prevalencija ove

bolesti kod dece u svetu iznosi oko 3%, dok je u populaciji mladih gojaznih osoba znatno veća, između 23% i 53% (13). Steatoza jetre utiče na rezistenciju na insulin, dislipidemiju i druge poremećaje u sklopu metaboličkog sindroma, ali je i samostalan faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja (96, 97). Biopsija jetre je najpouzdanija dijagnostička procedura za postavljanje dijagnoze bolesti masne jetre, ali se zbog invazivnosti retko koristi u pedijatrijskoj populaciji (97). Kao drugi metodi najčešće se koriste ultrasonografija i određivanje koncentracija aminotransferaza u krvi. Ultrazvučnim pregledom se sa velikom pouzdanošću može utvrditi postojanje, ali ovom metodom nije moguće utvrditi stadijum bolesti masne jetre. Sa druge strane, veliki broj istraživanja je pokazao da povećani nivoi aminotransferaza u značajnoj meri mogu ukazati na bolest masne jetre, te se prema preporukama ova dijagnostička metoda koristi u cilju skrininga ove bolesti u populaciji gojazne dece i adolescenata (13, 30, 97). Učestalost povećanih koncentracija aminotransferaza kod predgojazne i gojazne dece i adolescenata iznosi 10-20%, a povećana koncentracija ALT je senzitivniji pokazatelj oštećenja jetre u sklopu bolesti masne jetre, zbog čega se prema određenim preporukama za skrining gojazne dece merenje njene aktivnosti favorizuje u odnosu na merenje aktivnosti AST (97, 98).

1.3. Metabolički zdrava gojazna deca i adolescenti

Iako je pandemija gojaznosti u populaciji dece i adolescenata nesumnjivo praćena povećanjem prevalencije metaboličkih komplikacija, uočeno je da sva gojazna deca nemaju metabolički sindrom ili druge metaboličke komplikacije gojaznosti: Naime, određen broj gojazne dece i odraslih ima normalan metabolički fenotip (99, 100). Ove gojazne osobe, koje se često u literaturi opisuju kao „metabolički zdravi gojazni“, iako gojazne imaju očuvanu senzitivnost na insulin, normalan krvni pritisak i homeostazu glukoze, a nemaju dislipidemiju, steatozu jetre, inflamatorne i imunološke poremećaje (100-103). Iako se znanja o postojanju podgrupe metabolički zdravih gojaznih zasnivaju na rezultatima istraživanja odraslih, ovaj povoljan metabolički fenotip otkriven je i u populaciji gojazne dece i adolescenata (104).

Prevalencija povoljnog metaboličkog fenotipa gojaznih osoba u populaciji gojaznih se značajno razlikuje prema rezultatima različitih istraživanja, što je prvenstveno posledica upotrebe različitih kriterijuma za definisanje normalnog metaboličkog fenotipa gojaznih osoba. Iako koncept metabolički zdravih gojaznih postoji još od kraja prošlog veka, do danas ne postoji opšte prihvaćena definicija, kao ni jedinstveni kriterijumi na osnovu kojih bi se utvrdilo da li je gojazna osoba „metabolički zdrava“ (105). U većem broju istraživanja metabolički zdravi gojazni su identifikovani na osnovu toga što nisu imali nijednu, ili manje od određenog broja najučestalijih metaboličkih komplikacija kao što su hipertenzija, hipertrigliceridemija, nizak nivo HDL holesterola ili metabolički sindrom (106-109). U određenom broju istraživanja kao kriterijum za definisanje metabolički zdravih gojaznih korišćena je očuvana senzitivnost na insulin, takođe s razlikama u definisanju insulinske rezistencije, dok je u nekim istraživanjima korišćena kombinacija navedenih kriterijuma (110-116).

Iako se uočavaju značajne razlike u kriterijumima korišćenim za definisanje, a samim tim i velike razlike u utvrđenoj zastupljenosti ovog metaboličkog fenotipa, nalazi istraživanja nedvosmisleno ukazuju da metabolički zdrave gojazne osobe u sklopu povoljnog metaboličkog profila imaju očuvanu senzitivnost na insulin, nemaju dislipidemiju, imaju normalnu homeostazu glukoze, normalan

krvni pritisak i manji procenat ektopičnog, odnosno visceralnog masnog tkiva (100, 101).

U zavisnosti od primenjene definicije, učestalost metabolički zdravih u populaciji gojaznih odraslih iznosi i do 46%, a utvrđena je i veća prevalencija povoljnog metaboličkog fenotipa kod gojaznih belaca u odnosu na gojazne osobe drugih etničkih pripadnosti koje su u većem riziku za rezistenciju na insulin, dislipidemiju, T2DM i druge metaboličke komplikacije gojaznosti (109, 112, 117). Uočeno je i da je povoljan metabolički fenotip zastupljeniji kod gojaznih žena i u mlađim uzrastima, dok se sa povećanjem uzrasta smanjuje zastupljenost metabolički zdravih gojaznih osoba u oba pola (118).

Nalazi zasnovani na istraživanjima u većem uzorku populacije gojazne dece i adolescenata za sada ne postoje, a povoljan metabolički fenotip bio je predmet ograničenog broja istraživanja, tako da je većina podataka o metabolički zdravim gojaznim osobama poznata na osnovu istraživanja učinjenih u populaciji odraslih ili u manjim grupama gojazne dece i adolescenata. U do sada sprovedenim istraživanjima metabolički zdrava gojazna deca su najčešće identifikovana na osnovu toga što nisu imali nijednu, ili manje od određenog broja najučestalijih metaboličkih komplikacija gojaznosti kao što su hipertenzija, hipertrigliceridemija, povećana glikemija našte, nizak nivo HDL holesterola ili metabolički sindrom (106, 119, 120). U određenom broju istraživanja kao kriterijum za definisanje metabolički zdravih gojaznih korišćena je očuvana senzitivnost na insulin ili kombinacija navedenih kriterijuma (104, 121).

Utvrđena prevalencija metabolički povoljnog fenotipa u populaciji gojazne dece i adolescenata značajno je veća od prevalencije ovog fenotipa kod gojaznih odraslih i u zavisnosti od primenjenih kriterijuma, od 25% do čak 68% gojaznih mladih su metabolički zdravi gojazni (104, 106, 119, 120, 122).

Pored očuvane senzitivnosti na insulin i normalnih kardiometaboličkih parametara u sklopu metaboličkog sindroma kao najčešće korišćenih kriterijuma za identifikaciju metabolički zdravih gojaznih, kod ovih osoba je utvrđen veliki broj kliničkih i metaboličkih karakteristika po kojima se razlikuju od ostalih gojaznih. Poznato je da ektopično nakupljanje masti, prvenstveno u jetri gojaznih predstavlja značajan faktor rizika za rezistenciju na insulin i druge metaboličke komplikacije

gojaznosti (123). Metabolički zdrave gojazne osobe imaju povoljniju distribuciju prekomerne telesne masti i prema rezultatima više istraživanja i do 54% manje visceralnih depoa u odnosu na druge gojazne (110). Kod gojaznih osoba sa povoljnim metaboličkim fenotipom utvrđeni su niži nivoi glikoziliranog hemoglobina A_{1c}, kao i niže glikemije u 120. minutu nakon oralnog opterećenja glukozom (124). U više istraživanja kod metabolički zdravih gojaznih su utvrđeni niži nivoi triglicerida, LDL holesterola, aktivnosti transaminaza i manje vrednosti krvnog pritiska, a više koncentracije HDL holesterola u odnosu na ostale gojazne (111, 124). Pored navedenog, rezultati istraživanja ukazuju da su kod metabolički zdravih gojaznih osoba nivoi interleukina 6 i C-reaktivnog proteina manji u odnosu na druge gojazne osobe (111, 125).

Do danas nije utvrđeno zašto je, za razliku od većine gojaznih osoba kod kojih se razvijaju metaboličke komplikacije gojaznosti, određen broj gojaznih zaštićen od ovih poremećaja. Ipak, utvrđeni su određeni faktori koji doprinose verovatnoći da će gojazna osoba imati povoljan metabolički fenotip. Veća telesna masa na rođenju, kao i rani nastanak gojaznosti u dečijem uzrastu, odnosno adolescenciji, povezani su sa većim stepenom očuvanja senzitivnosti na insulin (126, 127). Smatra se da kod osoba koje imaju veću senzitivnost na insulin dolazi do ranijeg nastanka gojaznosti zbog prekomernog kalorijskog unosa, dok je kod osoba koje su rezistentne na insulin povećanje telesne mase delimično usporeno zbog manje senzitivnosti na insulin i da je zbog toga ovim osobama, koje su kasnije u životu sklonije metaboličkim poremećajima, potreban duži vremenski period povećanog kalorijskog unosa da bi postale gojazne (128). Na osnovu navedenog može se zaključiti da kasniji nastanak gojaznosti nije uzročno povezan sa većom prevalencijom metaboličkih komplikacija gojaznosti, već rana posledica rezistencije na insulin, koja ima ključnu ulogu u njihovom razvoju.

Imajući u vidu činjenicu da metabolički zdrave gojazne osobe, iako u manjem riziku za metaboličke komplikacije gojaznosti od drugih gojaznih osoba, imaju kraći očekivani životni vek od osoba sa normalnom telesnom masom, prirodno je zapitati se o kliničkom značaju otkrivanja i ispitivanja metabolički zdravih gojaznih (129). Uprkos manjoj učestalosti T2DM i drugih metaboličkih poremećaja, opšti mortalitet metabolički zdravih gojaznih odgovara mortalitetu u

populaciji gojaznih. Samim time podrazumeva se da je kod metabolički zdravih gojaznih neophodno lečenje u cilju smanjenja telesne mase kao i kod ostalih gojaznih.

Značaj identifikovanja metabolički zdravih gojaznih ogleda se u činjenici da su kod ovih osoba uočeni drugačiji rezultati u lečenju, uključujući i značajno bolji terapijski učinak fizičke aktivnosti u odnosu na ostale gojazne osobe. Takođe, terapijski učinak uticaj smanjenog kalorijskog unosa je drugačiji kod metabolički zdravih gojaznih osoba, kod kojih posle šest meseci hipokalorijske dijeta dolazi do smanjenja senzitivnosti na insulin, za razliku od ostalih gojaznih kod kojih dolazi do porasta senzitivnosti na insulin (130). Ovi nalazi ukazuju na potrebu za istraživanjima u cilju identifikacije protektivnih faktora koji štite metabolički zdrave gojazne od metaboličkih komplikacija radi boljeg uvida u patogenetske procese u osnovi nastanka metaboličkog sindroma i drugih komplikacija gojaznosti. Jasna je i potreba za interventnim i longitudinalnim istraživanjima u kojima bi metabolički zdravi gojazni bili posmatrani kao posebna grupa gojaznih, u cilju određivanja najboljih postupaka u lečenju.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2. Ciljevi istraživanja

Ciljevi ovog istraživanja su bili:

- 1) ispitati učestalost metaboličkih poremećaja (T2DM, povećane glikemije našte, poremećaja tolerancije na glukozu, dislipidemije, hiperinsulinemije, rezistencije na insulin i povišenih nivoa mokraćne kiseline i aminotransferaza) u grupi gojazne dece i adolescenata, i
- 2) analizirati epidemiološke i kliničke karakteristike gojazne dece i adolescenata sa i bez metaboličkih komplikacija gojaznosti.

MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA

3. Materijal i metod istraživanja

U skladu sa postavljenim ciljevima rada, istraživanje je izvedeno po tipu retrospektivne kohortne studije.

3.1. Vreme i mesto istraživanja

Istraživanje je sprovedeno za period 2000-2012. godine tako što su tokom 2014. godine prikupljeni podaci iz medicinske dokumentacije Službe za endokrinologiju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ u Beogradu.

3.2. Ispitanici – jedinice posmatranja

U studiju je bilo uključeno 411 dece i adolescenata oba pola, uzrasta 5-19 godina, sa područja Srbije koja su imala indeks telesne mase ≥ 95 . percentila za odgovarajući uzrast i pol, a koja su radi kliničkog ispitivanja zbog gojaznosti bila upućena prvi put iz ustanove primarne zdravstvene zaštite u Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ u Beogradu i to u periodu 2000-2012. godine. U studiju nisu uključena deca i adolescenti sa sekundarnom gojaznošću i deca koja su dolazila na kontrolne preglede.

Analiza epidemioloških i kliničkih karakteristika gojazne dece i adolescenata sa i bez metaboličkih komplikacija gojaznosti učinjena je poređenjem gojazne dece i adolescenata koji nisu imali nijednu od sledećih navedenih metaboličkih komplikacija gojaznosti: hipertrigliceridemija, nizak nivo HDL holesterola, povišen krvni pritisak, povećana glikemija našte ili tip 2 dijabetesa melitusa (u daljem tekstu metabolički zdravi gojazni - MZG ispitanici, n=87), sa gojaznom decom i adolescentima koji su imali najmanje dve od navedenih metaboličkih komplikacija gojaznosti (u daljem tekstu gojazni sa metaboličkim komplikacijama - GMK ispitanici, n=117).

U cilju analize kliničkog i metaboličkog fenotipa gojazne dece sa i bez rezistencije na insulin, ispitanici su podeljeni na kvartile prema vrednostima homeostatskog indeksa rezistencije na insulin (HOMA-IR) i Matsuda indeksa (ISI), a zatim su ispitanici iz prvog kvartila poređeni sa ispitanicima iz četvrtog kvartila. Imajući u vidu da se insulinska rezistencija i drugi metabolički komorbiditeti gojaznosti razvijaju postepeno i bez utvrđene granične vrednosti koja bi omogućila apsolutnu podelu, grupe ispitanika su formirane na naveden način radi jasne podele dece sa i bez udruženih poremećaja gojaznosti.

3.3. Prikupljanje podataka

Podaci o deci i adolescentima uključenim u istraživanje prikupljeni su iz istorija bolesti pomoću upitnika. Upitnikom su prikupljeni sledeći podaci: demografske, antropometrijske i kliničke karakteristike ispitanika, podaci iz porodične anamneze i rezultati laboratorijskih analiza.

3.3.1. Demografski podaci

Demografski podaci o ispitivanoj gojaznoj deci i adolescentima su se odnosili na:

- 1) pol;
- 2) datum rođenja;
- 3) datum pregleda;
- 4) telesnu masu na rođenju;
- 5) telesnu dužinu na rođenju.

3.3.2. Antropometrijski podaci

Antropometrijski podaci o ispitanicima su obuhvatali:

- 1) telesnu visinu (TV), merenu visinometrom (stadiometrom) u stojećem položaju prema važećim preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO), sa preciznošću merenja od 1 mm (131);
- 2) telesnu masu (TM), merenu redovno baždarenom mehaničkom vagom sa preciznošću merenja od 100 grama, prema važećim preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (131);
- 3) obim struka, meren plastifikovanom platnenom centimetarskom trakom u stojećem položaju, na kraju normalnog ekspirijuma, na sredini rastojanja između najviše tačke grebena bedrene kosti i donje ivice rebarnog luka, sa preciznošću merenja od 1 mm (132).

3.3.3. Podaci o kliničkim karakteristikama

Podaci o kliničkim karakteristikama ispitanika obuhvatali su:

- 1) stadijum pubertetskog razvoja prema standardima Tannera i saradnika (131);
- 2) sistolni i dijastolni krvni pritisak, meren živinim ili redovno baždarenim aneroidnim manometrom metodom auskultacione sfigmomanometrije sa preciznošću od 1 mmHg, u skladu sa važećim Smernicama za prevenciju, dijagnozu i terapiju visokog krvnog pritiska kod dece i adolescenata (133);
- 3) nalaz akantoze nigrikans (ispitanici u čijoj medicinskoj dokumentaciji nije eksplicitno navedeno da li imaju ili nemaju akantozu nigrikans nisu statistički obrađivani po pitanju ovog nalaza).

3.3.4. Podaci iz porodične anamneze

Prikupljeni podaci iz porodične anamneze ispitane gojazne dece i adolescenata odnosili su se na:

- 1) tip 2 dijabetesa melitusa (ispitanici u čijoj medicinskoj dokumentaciji nije eksplicitno navedeno da li imaju ili nemaju pozitivnu porodičnu anamnezu

- po pitanju tipa 2 dijabetesa nisu statistički obrađivani po pitanju ovog nalaza);
- 2) gojaznost (ispitanici u čijoj medicinskoj dokumentaciji nije eksplicitno navedeno da li imaju ili nemaju pozitivnu porodičnu anamnezu po pitanju gojaznosti nisu statistički obrađivani po pitanju ovog nalaza);
 - 3) arterijsku hipertenziju (ispitanici u čijoj medicinskoj dokumentaciji nije eksplicitno navedeno da li imaju ili nemaju pozitivnu porodičnu anamnezu po pitanju arterijske hipertenzije nisu statistički obrađivani po pitanju ovog nalaza);
 - 4) koronarnu arterijsku bolest (ispitanici u čijoj medicinskoj dokumentaciji nije eksplicitno navedeno da li imaju ili nemaju pozitivnu porodičnu anamnezu po pitanju koronarne arterijske bolesti nisu statistički obrađivani po pitanju ovog nalaza);
 - 5) cerebrovaskularni insult (ispitanici u čijoj medicinskoj dokumentaciji nije eksplicitno navedeno da li imaju ili nemaju pozitivnu porodičnu anamnezu po pitanju cerebrovaskularnog insulata nisu statistički obrađivani po pitanju ovog nalaza).

3.3.5. Laboratorijski podaci

Prikupljeni podaci o nalazima laboratorijskih analiza ispitane gojazne dece i adolescenata bili su sledeći:

- 1) nivo glikemije našte ($G0'$), kao bazalna koncentracija glukoze u toku testa oralnog opterećenja glukozom (OGTT), meren enzimskim metodom heksokinaze u serumu iz uzorka venske krvi, izražen u mmol/l sa preciznošću od jedne decimale. Test je kod sve dece učinjen u skladu sa preporukama SZO (37, 134);
- 2) nivo insulinemije našte ($I0'$), kao bazalna koncentracija insulina u toku OGTT, meren metodom elektrohemiluminiscencije u serumu iz uzorka venske krvi, izražen u mIJ/l sa preciznošću od dve decimale;

- 3) nivo glikemija u 60. i 120. minutu OGTT, merene enzimskim metodom heksokinaze u serumu iz uzorka venske krvi, izražene u mmol/l sa preciznošću od jedne decimale;
- 4) nivo insulinemija u 60. i 120. minutu OGTT, merene metodom elektrohemiluminiscencije u serumu iz uzorka venske krvi, izražene u mIJ/l sa preciznošću od dve decimale;
- 5) koncentracija hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), merena kolorimetrijskim metodom posle afinitetne hromatografije u uzorku venske krvi uzete s antikoagulansom (EDTA), izražena procentom sa preciznošću od jedne decimale;
- 6) koncentracija ukupnog holesterola, merena enzimskim kolorimetrijskim metodom CHOD/PAP u serumu iz uzorka venske krvi, izražena u mmol/l sa preciznošću od dve decimale;
- 7) koncentracija HDL holesterola u serumu iz uzorka venske krvi, merena enzimskim kolorimetrijskim metodom CHOD/PAP nakon precipitacije sa antitelima, izražena u mmol/l sa preciznošću od dve decimale;
- 8) koncentracija LDL holesterola u serumu iz uzorka venske krvi, određivana Friedelwaldovom formulom, izražena u mmol/l sa preciznošću od dve decimale;
- 9) koncentracija triglicerida, merena enzimskim kolorimetrijskim metodom GPO/PAP u serumu iz uzorka venske krvi, izražena u mmol/l sa preciznošću od dve decimale;
- 10) koncentracija mokraćne kiseline, merena enzimskim kolorimetrijskim metodom pod dejstvom urikaze u serumu iz uzorka venske krvi, izražena u $\mu\text{mol/l}$ sa preciznošću od 1 $\mu\text{mol/l}$;
- 11) koncentracije aminotransferaza u serumu iz uzorka venske krvi, merene enzimskim metodom pod dejstvom MDH i LDH, izražena u IJ/l sa preciznošću od 1 IJ/l.

3.3.6. Izvedene vrednosti/parametri

Nakon prikupljanja osnovnih podataka pristupljeno je izračunavanju sledećih parametara:

- 1) hronološki uzrast, dobijen korišćenjem računarskog programa „Microsoft Office Excell 2007“, izražen u godinama sa preciznošću od dve decimale;
- 2) indeks telesne mase (ITM), dobijen deljenjem telesne mase izražene u kilogramima sa kvadratom telesne visine izražene u metrima – $TM(kg)/TV(m)^2$, sa preciznošću od dve decimale (131);
- 3) ITM za odgovarajući pol i uzrast izražen skorom standardnih devijacija (SSD) sa preciznošću od dve decimale, u skladu sa važećim standardima rasta i uhranjenosti dece i adolescenata SZO, dobijen korišćenjem računarskog programa „WHO AnthroPlus v 1.0.2“ (131, 135);
- 4) TV za odgovarajući pol i uzrast izražena skorom standardnih devijacija (SSD) sa preciznošću od dve decimale, u skladu sa važećim standardima rasta i uhranjenosti dece i adolescenata SZO, dobijena korišćenjem računarskog programa „WHO AnthroPlus v 1.0.2“ (131, 135);
- 5) obim struka za odgovarajuću etničku pripadnost, pol i uzrast izražen percentilima sa preciznošću od jednog percentila, prema referentnim vrednostima Fernandez i saradnika (136);
- 6) sistolni arterijski pritisak za uzrast, pol i visinu izražen percentilima sa preciznošću od jednog percentila, prema referentnim vrednostima važećih Smernica za prevenciju, dijagnozu i terapiju visokog krvnog pritiska kod dece i adolescenata (133, 137);
- 7) dijastolni arterijski pritisak za uzrast, pol i visinu izražen percentilima sa preciznošću od jednog percentila, prema referentnim vrednostima važećih Smernica za prevenciju, dijagnozu i terapiju visokog krvnog pritiska kod dece i adolescenata (133, 137);
- 8) homeostatski indeks insulinske rezistencije (HOMA-IR), kao najčešće korišćen pokazatelj stepena bazalne rezistencije na insulin, dobijen

deljenjem proizvoda glikemije našte i insulinemije našte sa konstantom 22,5, odnosno $G0'(mmol/l) \times I0'(mIJ/l)/22,5$, sa preciznošću od jedne decimale (138, 139);

- 9) homeostatski indeks funkcije β -ćelija (HOMA- β), kao pokazatelj bazalne aktivnosti β -ćelija, dobijen deljenjem proizvoda konstante 20 i insulinemije našte (mIJ/l) sa razlikom glikemije našte (mmol/l) i konstante 3,5, odnosno $20 \times I0'(mIJ/l)/[G0'(mmol/l) - 3,5]$, sa preciznošću od jedne decimale (138, 139);
- 10) „Matsuda“ indeks senzitivnosti na insulin (ISI), kao najčešće korišćen pokazatelj stepena rezistencije na insulin u toku OGTT, određen sa preciznošću od dve decimale prema formuli: $10000/\sqrt{[(srednja\ vrednost\ glikemija\ tokom\ OGT\ testa \times srednja\ vrednost\ insulinemija\ tokom\ OGT\ testa) \times (glikemija\ našte \times insulinemija\ našte)]}$, pri čemu su glikemije izražene u mg/dl, a insulinemije u $\mu IJ/ml$ (140);
- 11) insulinogeni indeks u 60. minutu OGTT (IGI), kao pokazatelj odgovora β -ćelija na opterećenje glukozom, dobijen deljenjem porasta insulinemije nakon 60 minuta u toku OGTT sa porastom glikemije u istom periodu, odnosno $(I60' - I0')/(G60' - G0')$, izražen u mIJ/mmol sa preciznošću od dve decimale (141).

3.3.7. Grupisanje ispitanika prema varijablama uključenim u studiju i kriterijumi za metaboličke poremećaje

Po prikupljanju svih osnovnih i izvedenih podataka ispitivana deca i adolescenti su grupisani na osnovu više kriterijuma i graničnih vrednosti. Na osnovu indeksa telesne mase (ITM) za uzrast i pol izraženog skorom standardnih devijacija (SSD) deca i adolescenti su podeljeni (stratifikovani) na:

- 1) umereno gojazne, kod kojih je $ITM \geq 1,645\ SD$ (95. percentila), ali ne veći od 2,5 SD za odgovarajući uzrast i pol;
- 2) veoma gojazne, sa $ITM 2,51-3,0\ SD$ za uzrast i pol;
- 3) ekstremno gojazne, sa $ITM > 3\ SD$ (99,9. percentila) za uzrast i pol.

Na osnovu stadijuma pubertetskog razvoja ispitivana deca i adolescenti su podeljeni u tri grupe:

- 1) prepubertetski stadijum (1. stadijum pubertetskog razvoja prema kriterijumima Tannera);
- 2) pubertetski stadijum (2. i 3. stadijum pubertetskog razvoja prema kriterijumima Tannera);
- 3) kasni pubertetski i postpubertetski stadijum (4. i 5. stadijum prema kriterijumima Tannera).

Na osnovu vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska ispitanici su u skladu sa važećim Smernicama za prevenciju, dijagnozu i terapiju visokog krvnog pritiska kod dece i adolescenata podeljeni u tri grupe (133):

- 1) normalan KP – SKP i DKP <90. percentila za odgovarajući pol, uzrast i visinu;
- 2) granični KP – SKP i/ili DKP \geq 90. percentila, ali <95. percentila za odgovarajući pol, uzrast i visinu;
- 3) hipertenzija – SKP i/ili DKP \geq 95. percentila za odgovarajući pol, uzrast i visinu.

Na osnovu vrednosti glikemije našte ($G0'$) i glikemije u 120. minutu testa oralnog opterećenja glukozom ($G120'$) ispitanici su prema smernicama Američke asocijacije za dijabetes grupisani na sledeći način (142):

- 1) normalna regulacija glukoze (NRG) - $G0' < 5,6$ mmol/l i $G120' < 7,8$ mmol/l;
- 2) poremećaj u regulaciji glukoze:
 - a) povećana glikemija našte (PGN) - $5,6$ mmol/l $\leq G0' < 7,0$ mmol/l;
 - b) poremećaj tolerancije na glukozu (PTG) - $7,8$ mmol/l $\leq G120' < 11,1$ mmol/l;
 - c) oba poremećaja istovremeno;
- 3) dijabetes melitus tipa 2 (T2DM) - $G0' \geq 7,0$ mmol/l i/ili $G120' \geq 11,1$ mmol/l.

Na osnovu vrednosti glikoziliranog hemoglobina HbA_{1c} ispitanici su u skladu sa graničnim vrednostima Američke asocijacije za dijabetes (ADA) podeljeni u tri grupe (65):

- 1) normalan nivo HbA_{1c} - nivo hemoglobina HbA_{1c} <5,7%;
- 2) granično povišen nivo HbA_{1c} - nivo hemoglobina HbA_{1c} 5,7–6,4%;
- 3) povišen nivo HbA_{1c} - nivo hemoglobina HbA_{1c} ≥6,5%.

Nalaz povećane bazalne insulinemije određivan je na osnovu vrednosti insulinemije našte (I0') i stadijuma pubertetskog razvoja u skladu sa referentnim vrednostima Gorana i saradnika (83, 143, 144):

- 1) normalna bazalna insulinemija – ispitanici u prepubertetskom stadijumu pubertetskog razvoja sa I0' <15 mIJ/l, ispitanici u pubertetskom stadijumu sa I0' <30 mIJ/l, ispitanici u kasnom pubertetskom i postpubertetskom stadijumu sa I0' <20 mIJ/l;
- 2) povećana bazalna insulinemija – ispitanici u prepubertetskom stadijumu pubertetskog razvoja sa I0' ≥15 mIJ/l, ispitanici u pubertetskom stadijumu sa I0' ≥30 mIJ/l, ispitanici u kasnom pubertetskom i postpubertetskom stadijumu sa I0' ≥20 mIJ/l.

Nalaz insulinske rezistencije određivan je na osnovu vrednosti HOMA-IR indeksa prema predloženim referentnim vrednostima za pedijatrijsku populaciju (145, 146):

- 1) normalna senzitivnost na insulin – HOMA-IR <3;
- 2) rezistencija na insulin – HOMA-IR ≥3.

Nalaz povećane koncentracije aminotransferaza određivan je prema referentnoj vrednosti laboratorije (≥40 IJ/l), kao i nalazi povišenih koncentracija mokraćne kiseline (≥345 μmol/l), ukupnog holesterola (>5,20 mmol/l) i LDL holesterola (>3,34 mmol/l).

Nalaz abdominalne gojaznosti, hipertrigliceridemije i niskog nivoa HDL holesterola kod ispitanice dece i adolescenata određivan je na osnovu kriterijuma za dijagnozu metaboličkog sindroma Internacionalne federacije za dijabetes (68):

- 1) abdominalna gojaznost – obim struka ≥ 90 . percentila za odgovarajući pol i uzrast ili od granične vrednosti za odrasle (OS ≥ 94 cm za muškarce i OS ≥ 80 cm za žene);
- 2) hipertrigliceridemija – nivo triglicerida $\geq 1,7$ mmol/l;
- 3) nizak nivo HDL holesterola:
 - a) ispitanici uzrasta do 16 godina – nivo HDL holesterola $< 1,03$ mmol/l;
 - b) ispitanici uzrasta 16 i više godina – nivo HDL holesterola kod dečaka $< 1,03$ mmol/l, a kod devojčica $< 1,29$ mmol/l.

Gojazna deca i adolescenti bez metaboličkih komplikacija gojaznosti (u daljem tekstu metabolički zdravi gojazni – MZG) definisani su negativnim nalazom metaboličkih poremećaja u sklopu definicije metaboličkog sindroma Internacionalne federacije za dijabetes, odnosno hipertrigliceridemije, niskog nivoa HDL holesterola, povišenog krvnog pritiska i poremećaja u regulaciji glukoze (68). Prema navedenim kriterijumima, kao MZG su definisani svi ispitanici koji nisu imali nijednu od navedenih metaboličkih komplikacija gojaznosti:

- 1) nivo triglicerida $\geq 1,7$ mmol/l;
- 2) nivo HDL holesterola:
 - a) ispitanici uzrasta do 16 godina – nivo HDL holesterola $< 1,03$ mmol/l;
 - b) ispitanici uzrasta 16 i više godina – nivo HDL holesterola kod dečaka $< 1,03$ mmol/l, a kod devojčica $< 1,29$ mmol/l;
- 3) SKP ≥ 130 mmHg ili DKP ≥ 85 mmHg;
- 4) povećana glikemija našte ili T2DM.

Analiza epidemioloških i kliničkih karakteristika gojazne dece i adolescenata sa i bez metaboličkih komplikacija gojaznosti učinjena je poređenjem MZG ispitanika sa gojaznom decom i adolescentima koji su imali najmanje dve od navedenih metaboličkih komplikacija gojaznosti (u daljem tekstu gojazni sa metaboličkim komplikacijama GMK). U cilju analize kliničkog i metaboličkog fenotipa gojazne dece sa i bez rezistencije na insulin, ispitanici su podeljeni na kvartile prema vrednostima HOMA-IR i ISI indeksa, a zatim su ispitanici iz prvog kvartila poređeni sa ispitanicima iz četvrtog kvartila. Imajući u vidu da se insulinska rezistencija i drugi metabolički komorbiditeti gojaznosti razvijaju postepeno i bez utvrđene granične vrednosti koja bi omogućila apsolutnu podelu, grupe ispitanika su formirane na naveden način radi jasne podele dece sa i bez udruženih poremećaja gojaznosti.

3.4. Statistička analiza podataka

Na osnovu svih prikupljenih i izvedenih podataka formirana je baza podataka u računarskom programu „Microsoft Excel 2007“. Podaci su analizirani metodima deskriptivne i analitičke statistike uz računarski program „SPSS for Windows“. Po svojoj suštini, statistička analiza podrazumeva:

- 1) tačan opis posmatrane pojave,
- 2) specijalizovan način prikazivanja rezultata u najpogodnijoj formi za dalje zaključivanje,
- 3) uočavanje postojećih karakteristika i zakonitosti,
- 4) analizu uzroka i faktora iz kojih rezultira postojeće stanje proučavane pojave,
- 5) donošenje opštih zaključaka i
- 6) predviđanje budućeg razvoja osnovnih karakteristika posmatrane pojave.

Statistička analiza je obuhvatila ispitivanje prevalencije metaboličkih poremećaja kod ispitanice gojazne dece i adolescenata, a zatim poređenje gojazne

dece sa i bez metaboličkih poremećaja prema demografskim, antropometrijskim, kliničkim i laboratorijskim parametrima. Na podatake dobijene istraživanjem primenjeni su metodi statističke analize navedeni u daljem tekstu.

3.4.1. Metodi deskriptivne statistike

Sve varijable su opisane klasičnim deskriptivnim metodima statistike. Nominalne i ordinalne varijable su opisane raspodelom učestalosti njihovih kategorija. Omerne varijable su opisane merama centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i merama varijabiliteta (standardna devijacija, interval). Rezultati su prikazani tabelarno i grafički pomoću sektorskog dijagrama, histograma, stubičastog i „boxplot“ dijagrama.

3.4.2. Metodi analitičke statistike

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su parametarski i neparametarski testovi razlike. Od parametarskih testova razlike korišćen je t-test za dva nezavisna uzorka, a od neparametarskih testova korišćeni su:

- 1) Mann-Whitney U test,
- 2) Hi-kvadrat test i
- 3) Test linearne asocijacije za trendove (Linear-by-linear Association test).

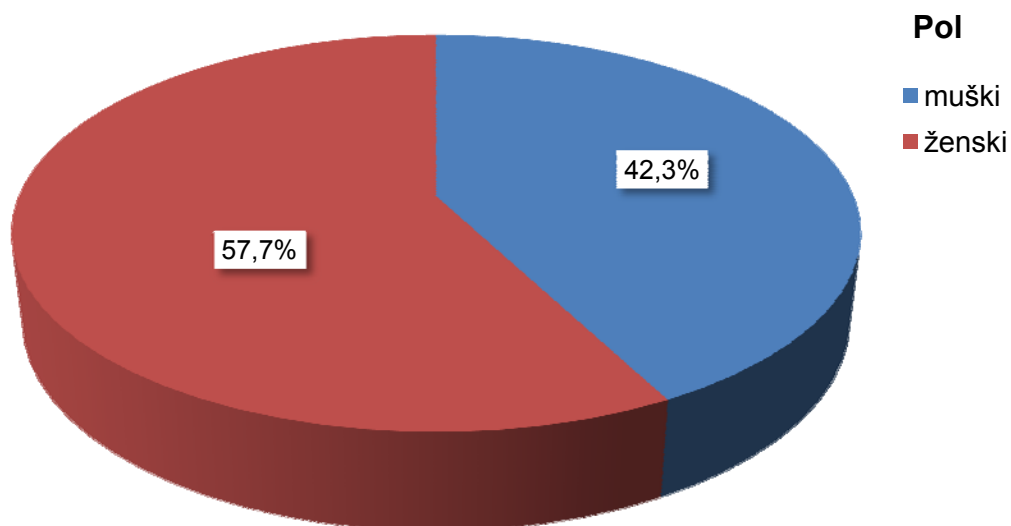
Rezultati su prikazani tabelarno i grafički pomoću stubičastog i „boxplot“ dijagrama. Središnjom horizontalnom linijom u „boxplot“ dijagramu predstavljena je vrednost medijane, pravougaonikom vrednosti između 25. i 75. percentila, horizontalnim linijama vrednosti 10. i 90. percentila, a krugovi, odnosno zvezde predstavljaju vrednosti veće od 2, odnosno 3 standardne devijacije.

REZULTATI

4. Rezultati

4.1. Epidemiološke i kliničke karakteristike ispitanika

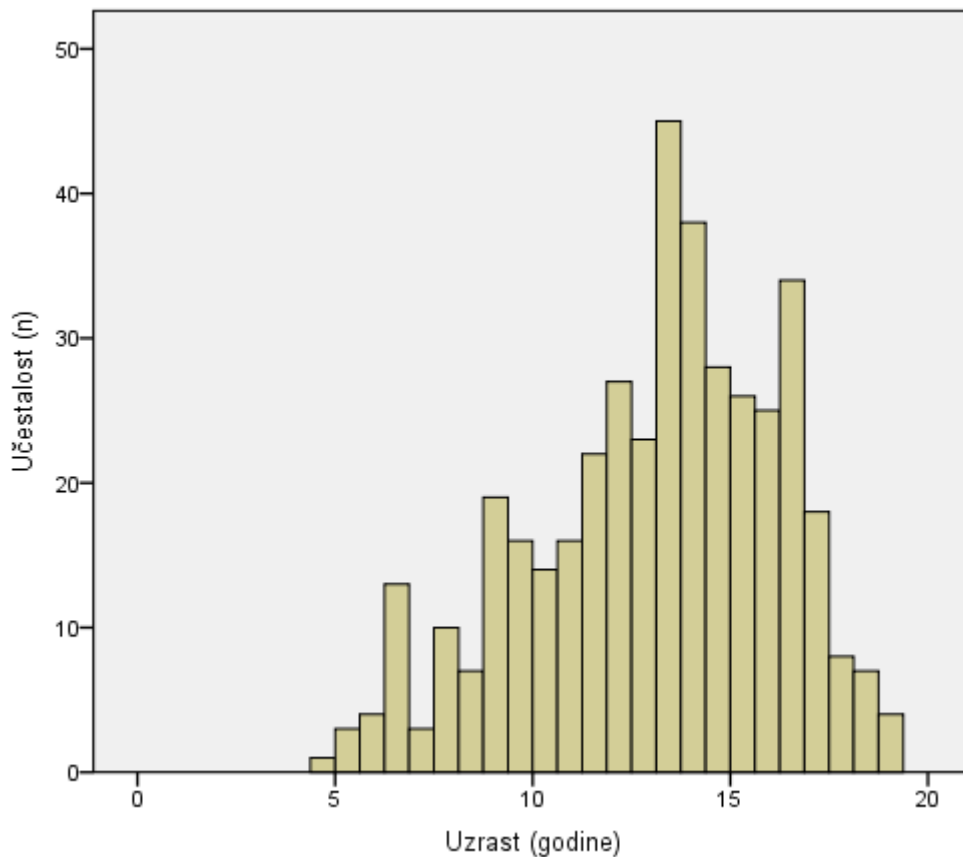
Ispitano je 411 gojazne dece i adolescenata, među kojima je 174 (42,3%) bilo muškog, a 237 (57,7%) ženskog pola (Grafikon 10). Ispitanici su u trenutku ispitivanja bili uzrasta od 4,6 do 18,9 godina (aritmetička sredina - AS = 13,10 ± 3,12 godine) (Tabela 1, Grafikon 11).



Grafikon 10. Distribucija ispitanika prema polu

Tabela 1. Hronološki uzrast ispitanika (godine)

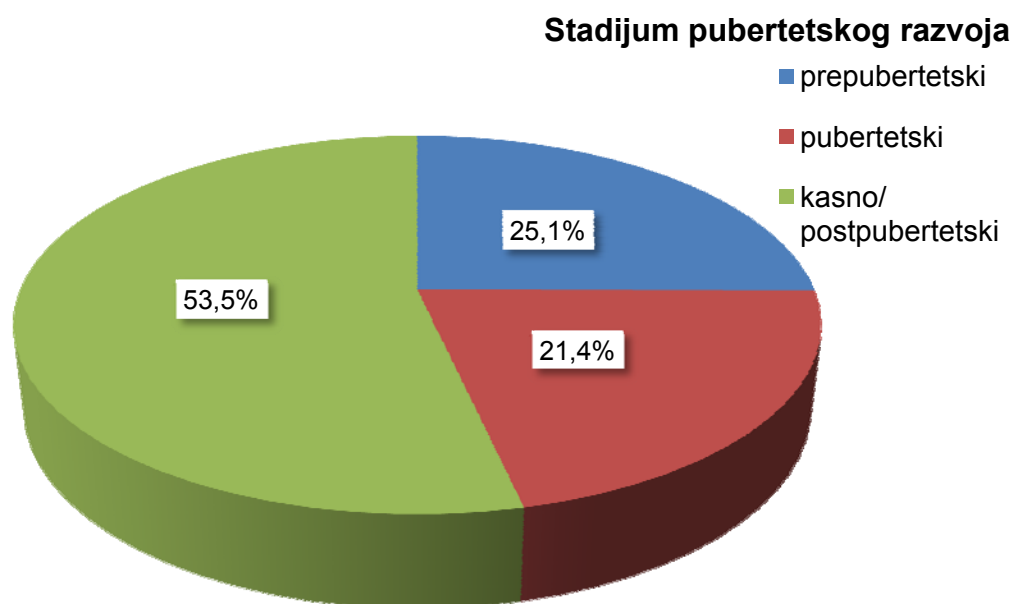
n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
411	13,10	13,57	4,60	18,90	3,12



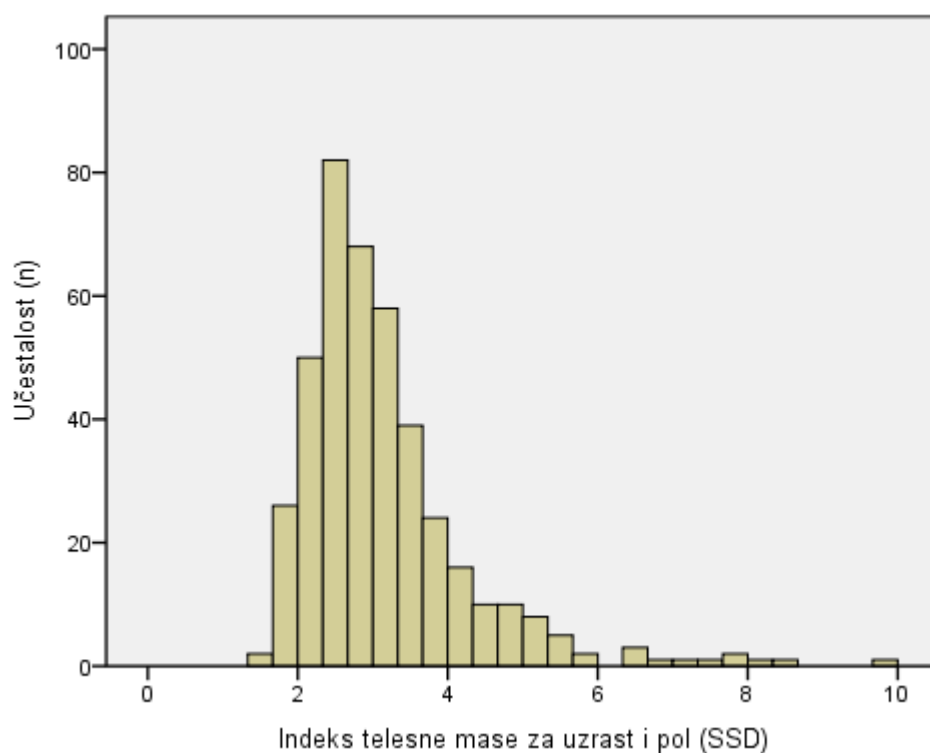
Grafikon 11. Distribucija ispitanika prema hronološkom uzrastu

Kod 25,1% ispitivane dece (n=103) pubertetski razvoj nije počeo, 21,4% (n=88) ispitanika je bilo u ranom pubertetskom stadijumu, a 53,5% (n=220) je bilo u kasnom pubertetskom ili postpubertetskom stadijumu polnog razvoja (Grafikon 12).

Prosečan ITM ispitanika iznosio je $31,84 \pm 5,85 \text{ kg/m}^2$, odnosno $3,15 \pm 1,12$ SD za odgovarajući uzrast i pol (Grafikon 13, Tabela 2). U ispitivanoj grupi 27,3% ispitanika (n=112) bilo je umereno gojazno (ITM $\leq 2,5$ SD), 28,2% (n=116) veoma gojazno (ITM 2,51-3,0 SD), a 44,5% (n=183) ekstremno gojazno (ITM >3 SD za odgovarajući uzrast i pol) (Grafikon 14).



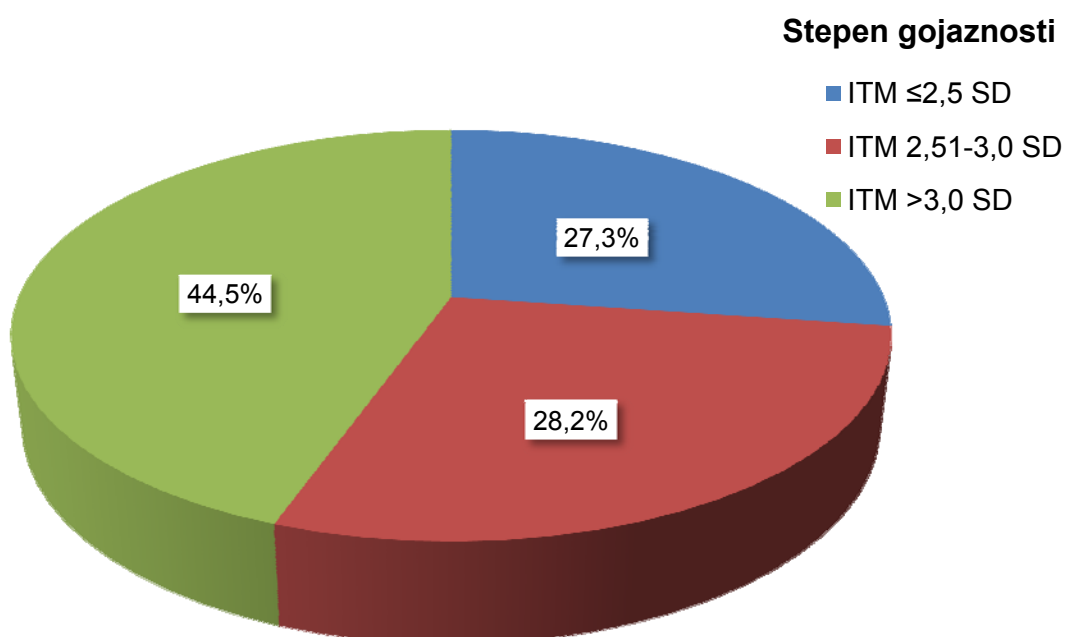
Grafikon 12. Distribucija ispitanika prema stadijumu pubertetskog razvoja



Grafikon 13. Distribucija ispitanika prema indeksu telesne mase za odgovarajući uzrast i pol izražen skorom standardnih devijacija (SSD)

Tabela 2. Indeks telesne mase ispitane gojazne dece i adolescenata

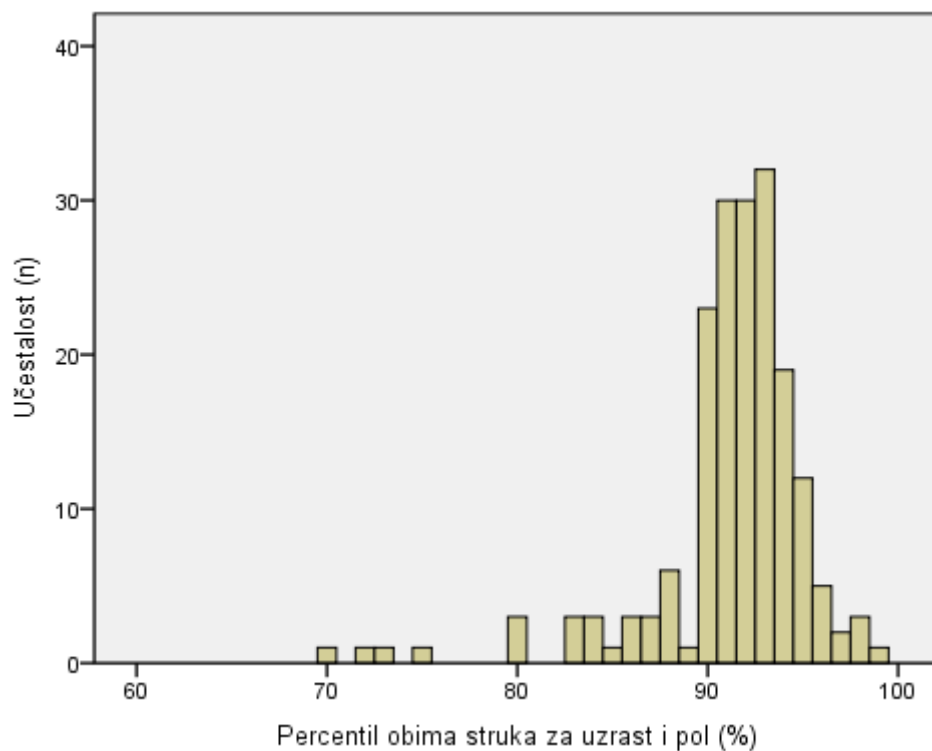
	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
ITM (kg/m ²)	411	31,84	31,15	18,96	53,68	5,85
ITM za uzrast i pol (SSD)	411	3,15	2,91	1,66	9,72	1,12

**Grafikon 14. Distribucija ispitanika prema stepenu gojaznosti**

Telesna masa (TM) ispitane dece i adolescenata iznosila je od 25,7 do 156,0 kg (AS = $83,8 \pm 24,4$ kg), telesna visina (TV) bila je u opsegu 109,7 do 191,0 cm (AS = $160,6 \pm 15,9$ cm), a prosečan obim struka (OS) iznosio je $97,5 \pm 13,2$ cm. U tabeli 3 prikazane su antropometrijske karakteristike ispitanika, a stepen abdominalne gojaznosti izražen percentilnim vrednostima obima struka u grafikonu 15.

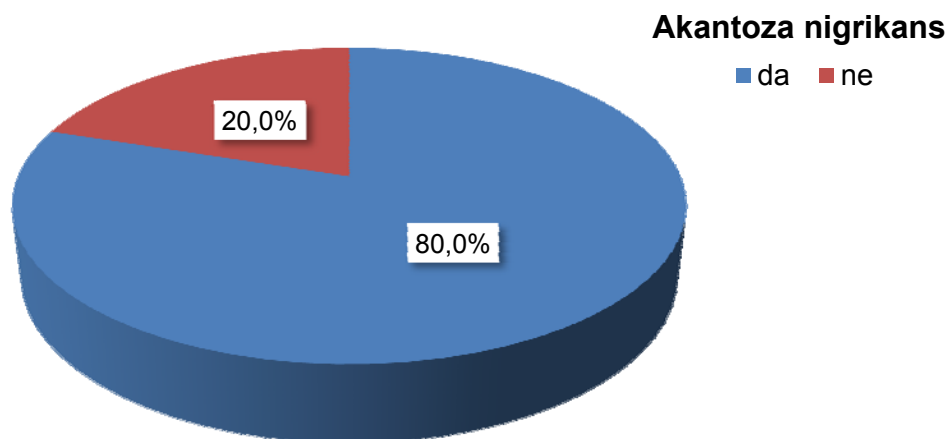
Tabela 3. Antropometrijske karakteristike ispitanika

	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
TM (kg)	411	83,8	85,0	25,7	156,0	24,4
TV (cm)	411	160,6	163,2	109,7	191,0	15,1
OS (cm)	184	97,5	97,7	66,0	145,00	13,2
OS za uzrast i pol (percentil - %)	184	91,2	92,0	70	99	4,2



Grafikon 15. Distribucija ispitanika prema percentilnoj vrednosti (%) obima struka za odgovarajući uzrast i pol

Od ukupno 220 ispitanika koji su analizirani po pitanju nalaza akantoze nigrikans 176 ispitanika (80,0%) je imalo akantozu (Grafikon 16).



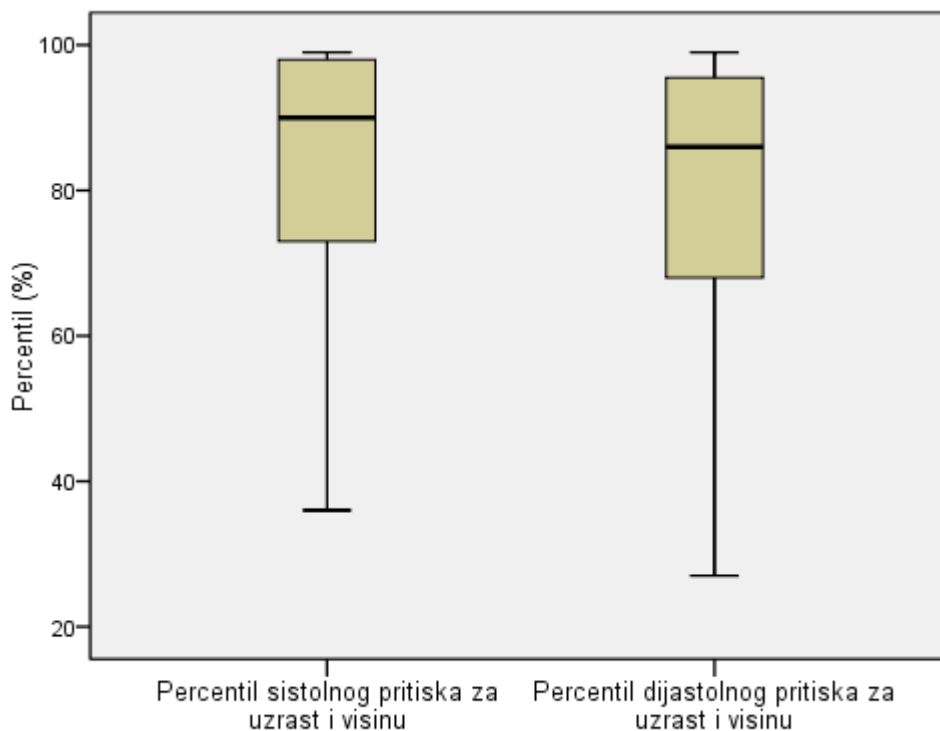
Grafikon 16. Distribucija ispitanika prema nalazu akantoze nigrikans

Prosečne vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska ispitanika, kao i percentilne vrednosti krvnog pritiska za odgovarajući pol, uzrast i telesnu visinu prikazane su u tabeli 4 i grafikonu 17.

Tabela 4. Sistolni i dijastolni krvni pritisak ispitanika

	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
SKP (mmHg)	359	123,5	120,0	80	190	15,7
DKP (mmHg)	359	77,0	76,0	50	125	11,6
SKP za pol, uzrast i visinu (%)	359	78,8	90,0	1,0	99,0	25,4
DKP za pol, uzrast i visinu (%)	359	78,5	86,0	11,0	99,0	21,6

Pozitivnu porodičnu anamnezu za T2DM imalo je 78,8% ispitanice gojazne dece i adolescenata, 89% je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu za hipertenziju, 75,8% za koronarnu arterijsku bolest, 57,1% za cerebrovaskularni insult (CVI), a 88,8% je imalo gojazne članove porodice (Tabela 5).



Grafikon 17. Prosečne percentilne vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska

Tabela 5. Distribucija ispitanika prema porodičnoj anamnezi za T2DM, gojaznost, arterijsku hipertenziju, koronarnu bolest i cerebrovaskularni insult

		Ne	Da	Ukupno
T2DM	n	36	134	170
	%	21,2	78,8	100,0
Gojaznost	n	22	174	196
	%	11,2	88,8	100,0
Arterijska hipertenzija	n	20	161	181
	%	11,0	89,0	100,0
Koronarna bolest	n	30	94	124
	%	24,2	75,8	100,0
CVI	n	33	44	77
	%	42,9	57,1	100,0

Prosečna telesna masa na rođenju za ispitanu decu i adolescente iznosila je $3462,7 \pm 560,6$ g, a prosečna dužina na rođenju $52,8 \pm 2,9$ cm (Tabela 6).

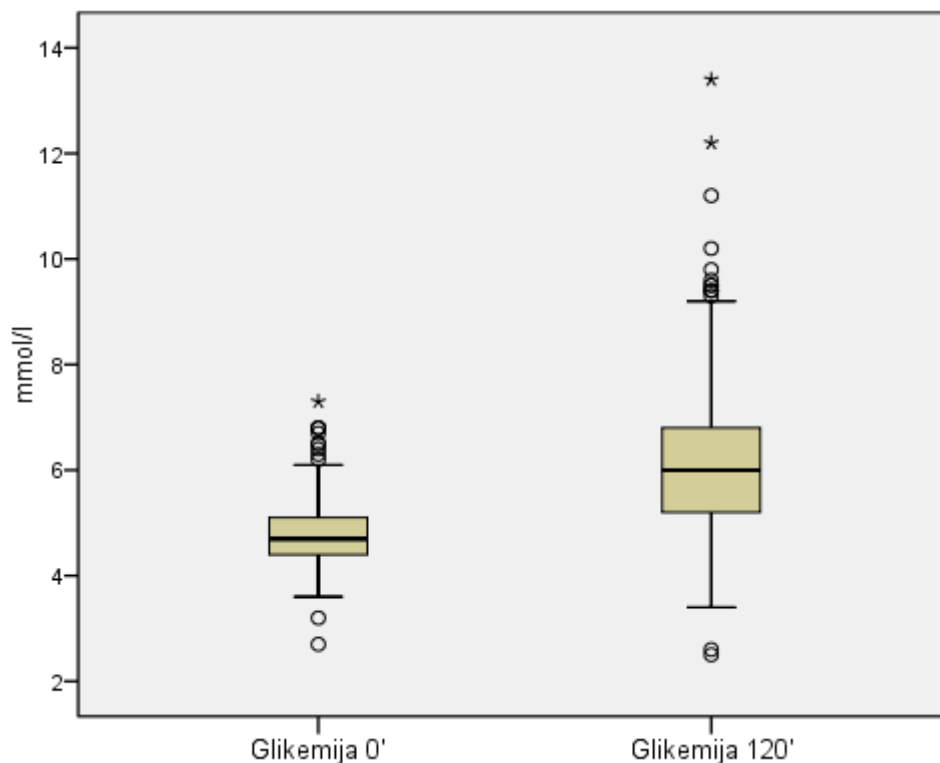
Tabela 6. Telesna masa i dužina na rođenju ispitanika

	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
TM na rođenju (g)	207	3462,7	3500,0	1950,0	5150,0	560,6
TD na rođenju (cm)	183	52,8	52,0	45,0	64,0	2,9

Prosečne vrednosti glikemije našte i glikemije u 120. minutu OGTT prikazane su u tabeli 7 i grafikonu 18. Na osnovu prikazanih rezultata uočava se znatno veća varijabilnost vrednosti glikemija u 120. minutu u odnosu na prosečne vrednosti glikemija našte.

Tabela 7. Vrednosti glikemije našte i u 120. minutu OGTT

	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Glikemija našte (mmol/l)	411	4,75	4,70	2,70	7,30	0,57
Glikemija u 120. minutu OGTT (mmol/l)	411	6,12	6,00	2,50	13,4	1,39

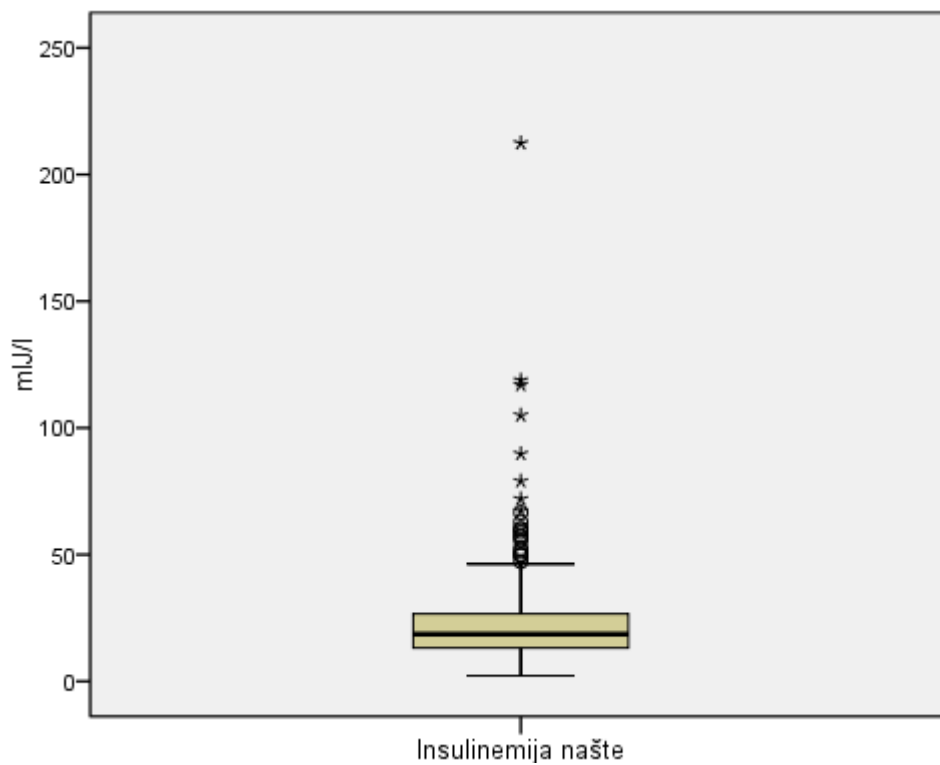


Grafikon 18. Vrednosti glikemije našte i u 120. minutu OGTT

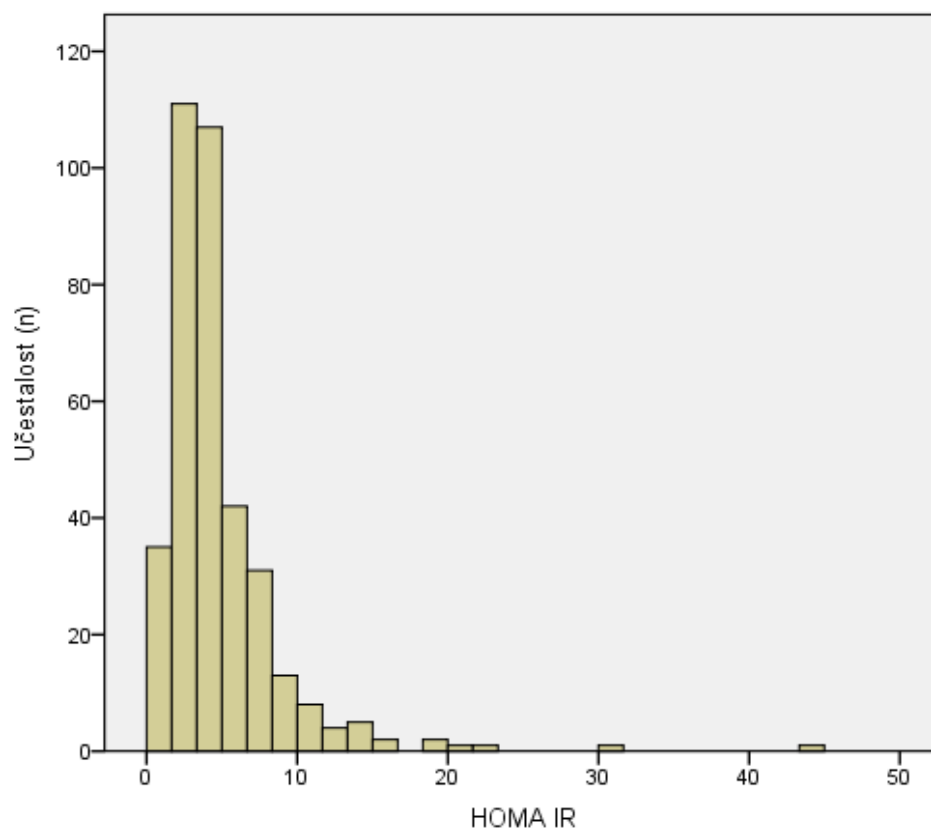
Prosečne vrednosti insulinemije našte (Grafikon 19), HOMA-IR indeksa (Grafikon 20), Matsuda (ISI) indeksa, HOMA- β indeksa, insulinogenog indeksa (IGI) i koncentracije glikoziliranog hemoglobina A_{1c} (Grafikon 21) prikazane su u tabeli 8.

Tabela 8. Vrednosti insulinemije našte, HOMA-IR i HOMA- β indeksa, Matsuda (ISI) indeksa, insulinogenog indeksa (IGI) i glikoziliranog hemoglobina A_{1c}

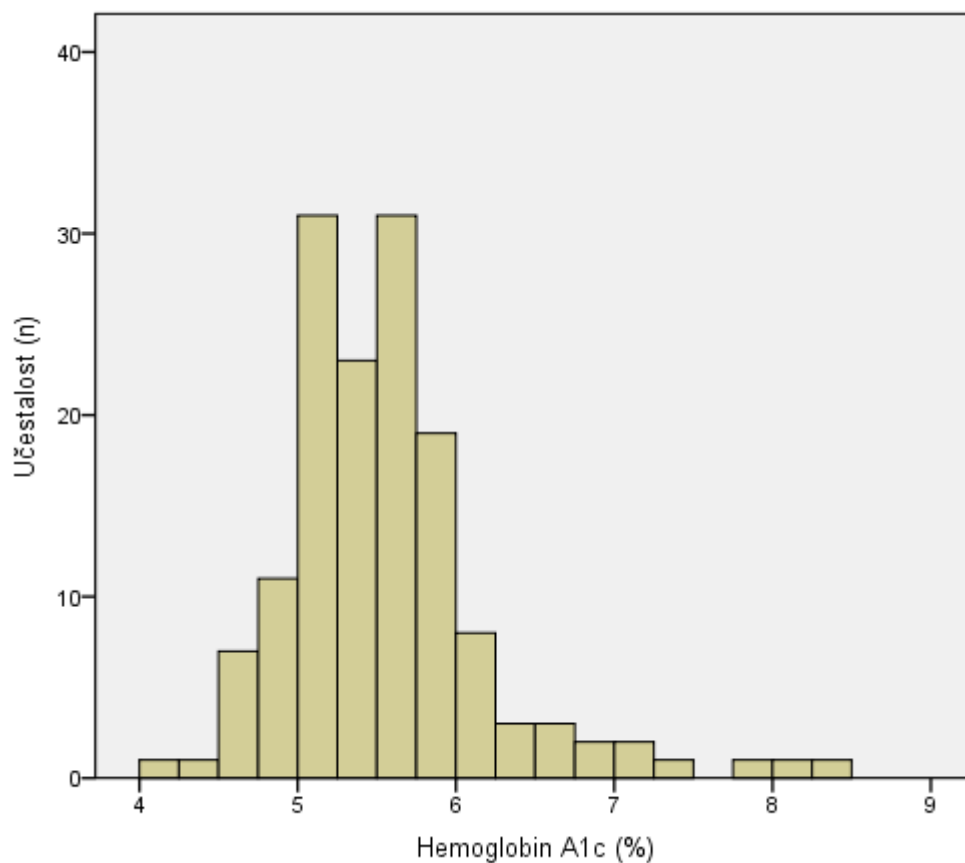
	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Insulinemija našte (mIJ/l)	364	22,63	18,57	2,22	212,40	18,31
HOMA-IR	364	4,82	3,83	0,43	44,37	4,05
HOMA- β	362	457,6	321,7	13,9	6660,0	614,4
ISI	359	3,09	2,51	0,43	24,66	2,39
IGI (mIJ/mmol)	339	62,04	44,73	2,72	602,10	66,90
HbA _{1c} (%)	146	5,53	5,40	4,10	8,30	0,66



Grafikon 19. Vrednosti insulinemije našte



Grafikon 20. Distribucija ispitanika u odnosu na vrednosti HOMA-IR indeksa

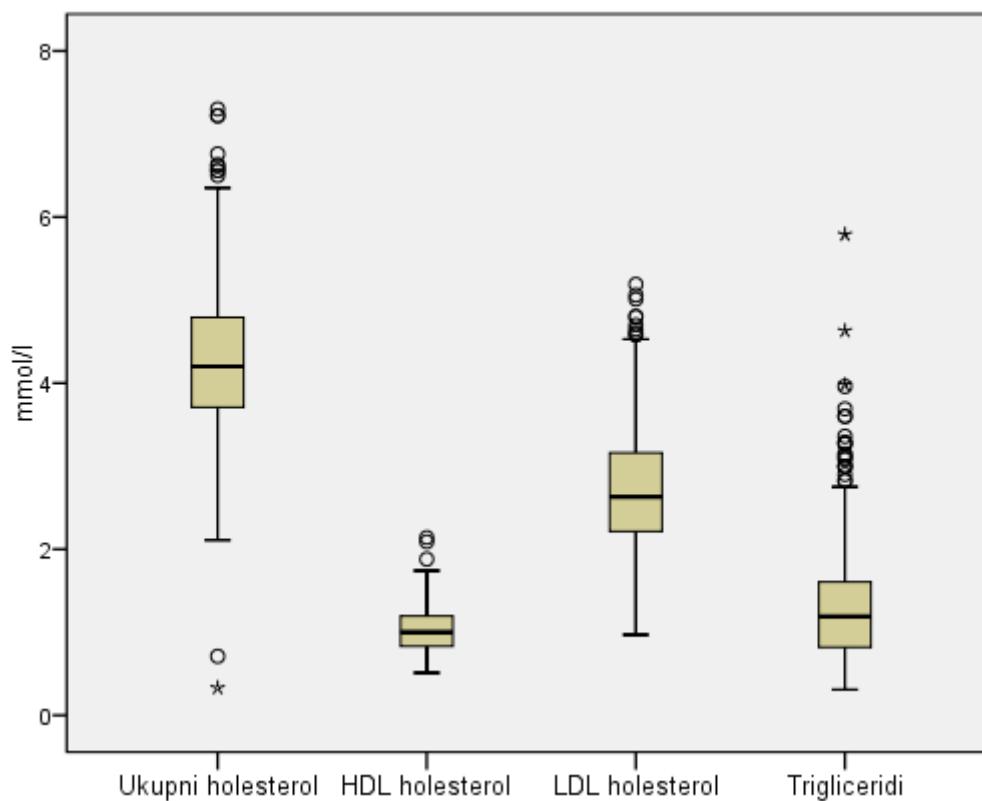


Grafikon 21. Distribucija ispitanika u odnosu na koncentracije hemoglobina A_{1c}

Prosečne koncentracije ukupnog holesterola, HDL i LDL holesterola i triglicerida prikazane su u tabeli 9 i grafikonu 22.

Tabela 9. Vrednosti ukupnog, HDL i LDL holesterola i triglicerida

	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
Holesterol (mmol/l)	362	4,32	4,20	0,33	7,30	0,93
HDL (mmol/l)	279	1,03	1,00	0,51	2,14	0,27
LDL (mmol/l)	247	2,73	2,63	0,97	5,19	0,82
Trigliceridi (mmol/l)	356	1,35	1,19	0,31	5,79	0,75

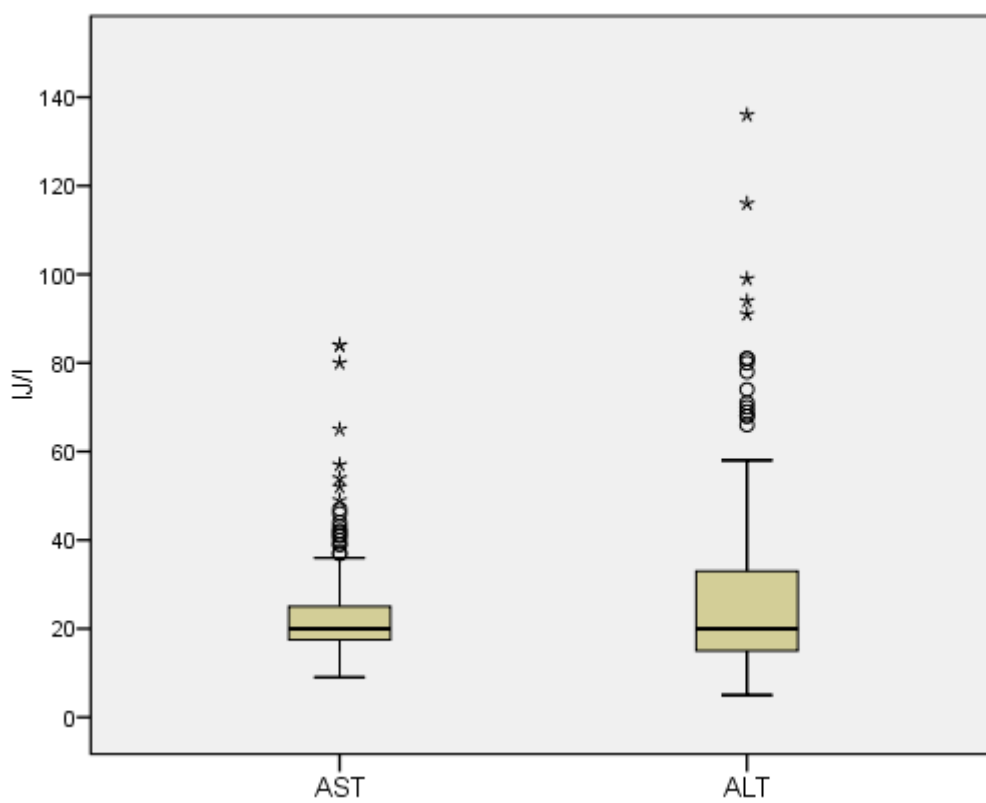


Grafikon 22. Vrednosti ukupnog, HDL i LDL holesterola i triglicerida

Prosečne koncentracije aminotransferaza i mokraćne kiseline kod ispitane gojazne dece i adolescenata prikazane su u tabeli 10 i grafikonu 23.

Tabela 10. Vrednosti aminotransferaza i mokraćne kiseline

	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
AST (IJ/l)	231	23,8	20,0	9,0	174,0	14,7
ALT (IJ/l)	231	28,2	20,0	5,0	306,0	26,8
Mokraćna kiselina (μmol/l)	210	344,3	330,5	112,0	669,0	87,7



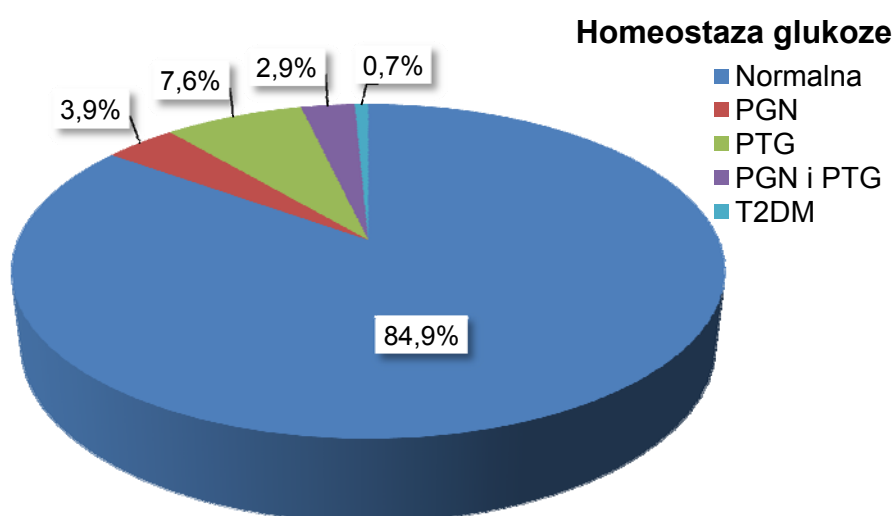
Grafikon 23. Vrednosti aminotransferaza

4.2. Učestalost metaboličkih poremećaja kod gojazne dece i adolescenata

Od ukupno 411 ispitane gojazne dece i adolescenata kod 62 (15,1%) je otkriven neki od poremećaja u homeostazi glukoze. T2DM je otkriven kod 3 ispitanika, 16 je imalo izolovanu PGN, 31 izolovan PTG, a 12 je istovremeno imalo i PGN i PTG (Tabela 11, Grafikon 24). Među ispitanicima sa otkrivenim T2DM bio je dečak uzrasta 14,0 godina sa ITM 2,83 SD, devojčica uzrasta 11,2 godina sa ITM 3,26 SD i devojka uzrasta 17,3 godina sa ITM 2,11 SD.

Tabela 11. Učestalost poremećaja u regulaciji glukoze kod gojazne dece i adolescenata

Homeostaza glukoze	n	%
Normalna	349	84,9
PGN	16	3,9
PTG	31	7,6
PGN i PTG	12	2,9
T2DM	3	0,7
Ukupno	411	100,0



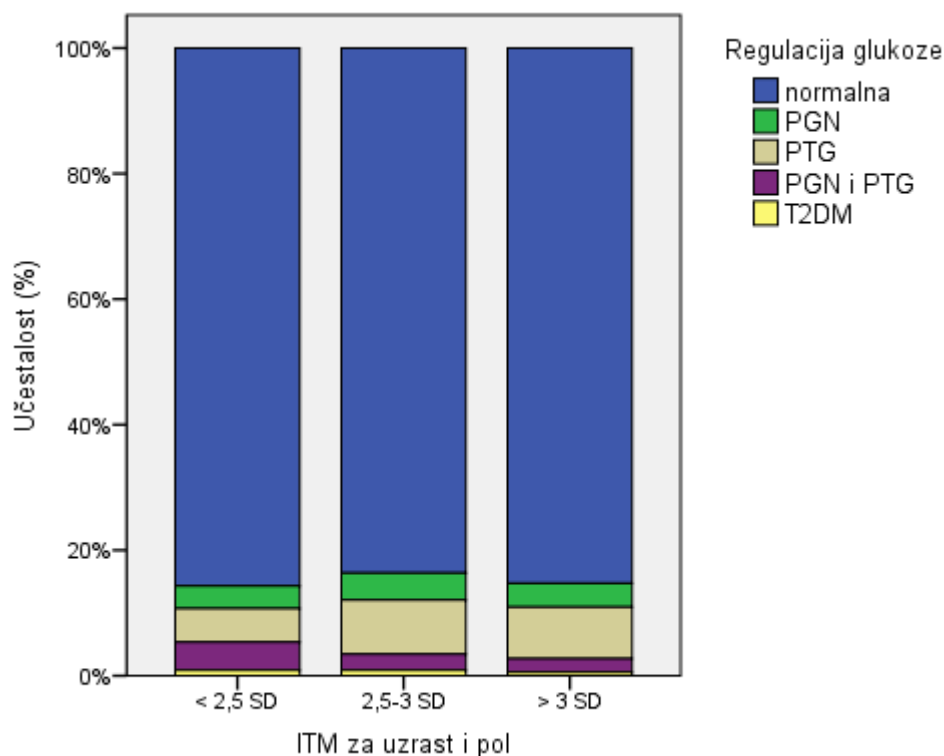
Grafikon 24. Učestalost poremećaja u regulaciji glukoze kod gojazne dece i adolescenata

Učestalost poremećaja u regulaciji glukoze nije se značajno razlikovala u zavisnosti od stepena gojaznosti ispitanika ($X^2=2,559$; $df=8$; $p=0,966$), kao što je prikazano u tabeli 12 i grafikonu 25.

Tabela 12. Distribucija ispitanika prema regulaciji glukoze u odnosu na stepen gojaznosti

		Regulacija glukoze					Ukupno	
		Normalna	PGN	PTG	PGN i PTG	T2DM		
ITM	<2,5 SD	n	96	4	6	5	1	112
		%	85,7%	3,6%	5,4%	4,5%	0,9%	100,0%
	2,5-3 SD	n	97	5	10	3	1	116
		%	83,6%	4,3%	8,6%	2,6%	0,9%	100,0%
	>3 SD	n	156	7	15	4	1	183
		%	85,2%	3,8%	8,2%	2,2%	0,5%	100,0%
Ukupno		n	349	16	31	12	3	411
		%	84,9%	3,9%	7,6%	2,9%	0,7%	100,0%

($X^2=2,559$; $df=8$; $p=0,966$)

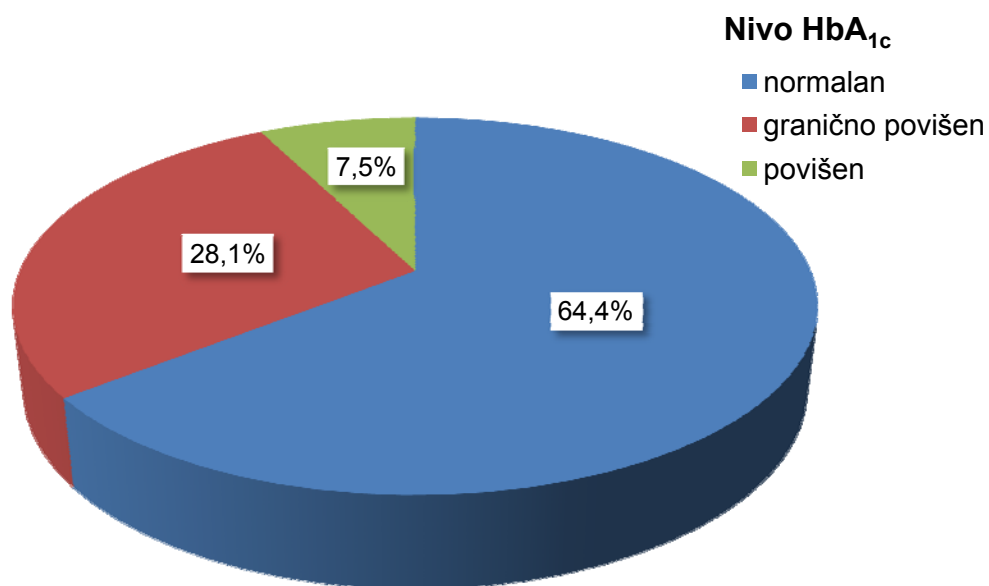


Grafikon 25. Distribucija ispitanika prema regulaciji glukoze u odnosu na stepen gojaznosti

Povišene vrednosti hemoglobina A_{1c} utvrđene su kod 52 (35,6%) od ukupno 146 ispitane dece i adolescenata. Nivo $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ utvrđen je kod 11, dok je 41 ispitanik imao granično povišen nivo HbA_{1c} od 5,7–6,4% (Tabela 13, Grafikon 26).

Tabela 13. Distribucija ispitanika u odnosu na nivo hemoglobina A_{1c}

Nivo HbA_{1c}	n	%
Normalan	94	64,4
Granično povišen	41	28,1
Povišen	11	7,5
Ukupno	146	100,0



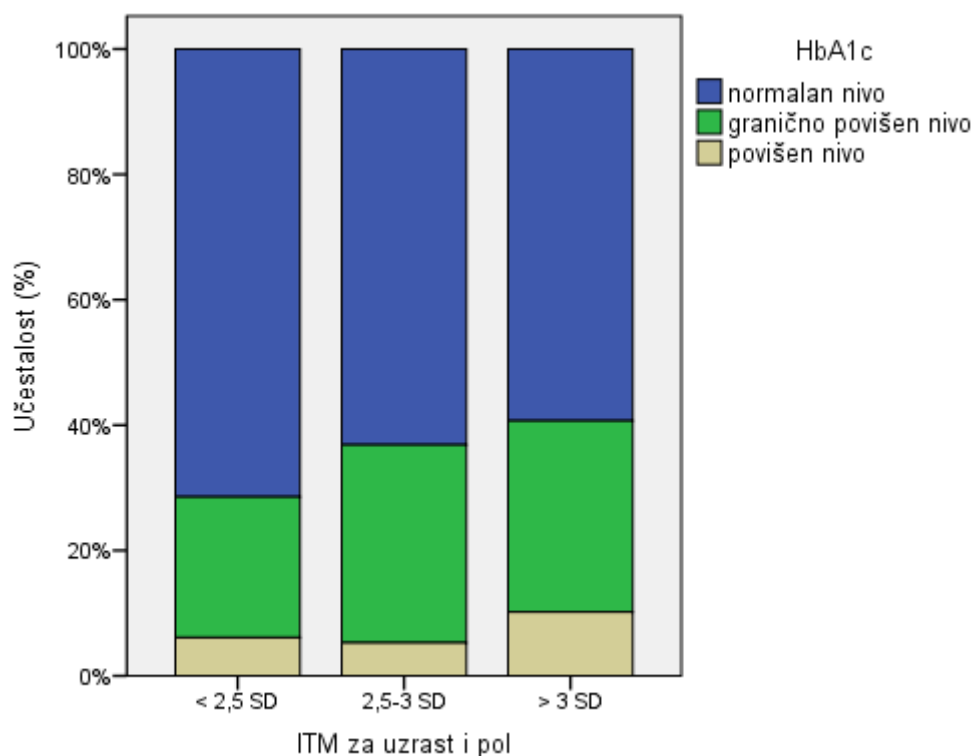
Grafikon 26. Distribucija ispitanika u odnosu na nivo hemoglobina A_{1c}

Deca i adolescenti sa većim stepenom gojaznosti imali su veću učestalost povišenih nivoa hemoglobina A_{1c} (Tabela 14, Grafikon 27), ali ova razlika nije bila statistički značajna ($X^2=2,398$; $df=4$; $p=0,679$).

Tabela 14. Distribucija ispitanika prema nivou HbA_{1c} u odnosu na stepen gojaznosti

		Nivo HbA _{1c}			Ukupno	
		Normalan	Granično povišen	Povišen		
ITM	<2,5 SD	n	35	11	3	49
		%	71,4%	22,4%	6,1%	100,0%
	2,5-3 SD	n	24	12	2	38
		%	63,2%	31,6%	5,3%	100,0%
	>3 SD	n	35	18	6	59
		%	59,3%	30,5%	10,2%	100,0%
Ukupno		n	94	41	11	146
		%	64,4%	28,1%	7,5%	100,0%

($X^2=2,398$; $df=4$; $p=0,679$)

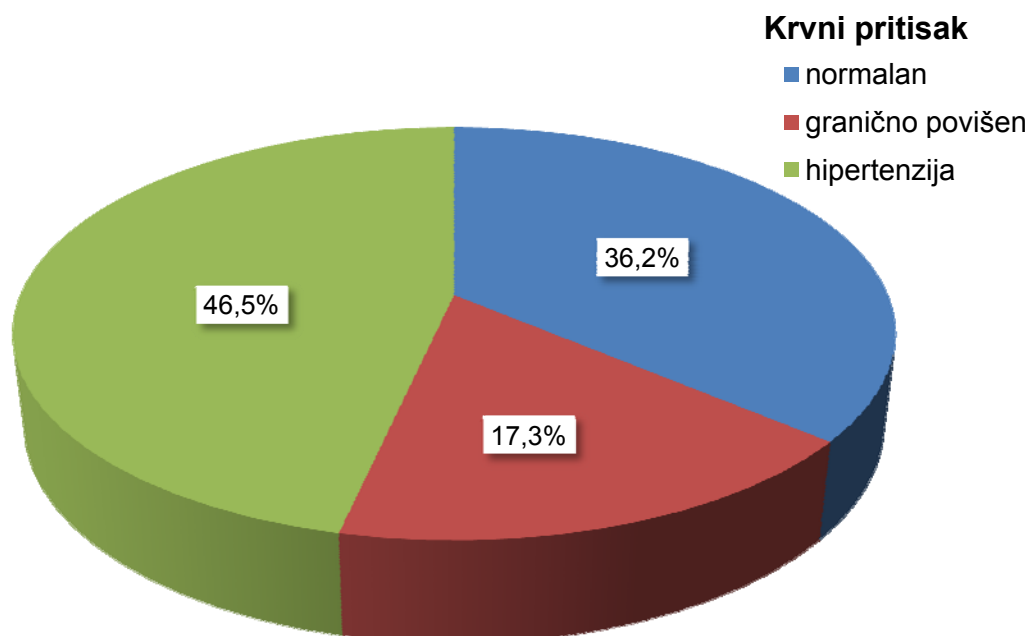


Grafikon 27. Distribucija ispitanika prema nivou HbA_{1c} u odnosu na stepen gojaznosti

Povišene vrednosti krvnog pritiska utvrđene su kod 229, odnosno 63,8% od ukupno 359 ispitane dece i adolescenata. Normalan krvni pritisak imalo je 130 ispitanika, 62 je imalo granično povišen krvni pritisak u rasponu od 90. do 94. percentila, a 167 ispitanika imalo je arterijsku hipertenziju, definisanu sistolnim ili dijastolnim krvnim pritiskom ≥ 95 . percentila za odgovarajući pol, uzrast i telesnu visinu (Tabela 15, Grafikon 28).

Tabela 15. Distribucija ispitanika u odnosu na vrednosti krvnog pritiska

Krvni pritisak	n	%
Normalan	130	36,2
Granično povišen	62	17,3
Hipertenzija	167	46,5
Ukupno	359	100,0



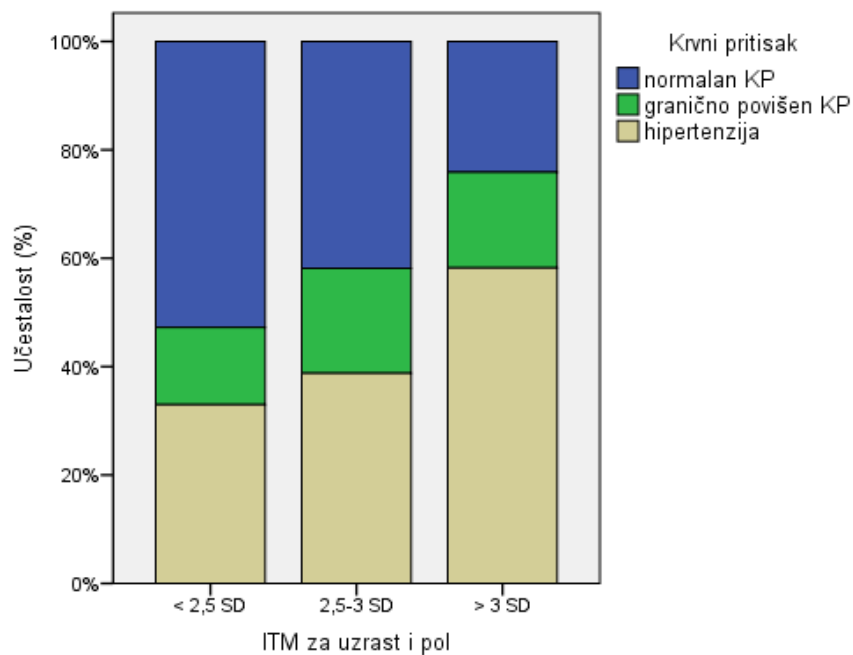
Grafikon 28. Distribucija ispitanika u odnosu na vrednosti krvnog pritiska

Utvrđena je statistički visoko značajna razlika između grupa umereno gojazne, veoma gojazne i ekstremno gojazne dece i adolescenata prema učestalosti povišenih vrednosti krvnog pritiska, odnosno značajno veća prevalencija arterijske hipertenzije kod dece sa većim stepenom gojaznosti ($X^2=25,204$; $df=4$; $p<0,001$). Ove razlike prikazane su u tabeli 16 i grafikonu 29.

Tabela 16. Distribucija ispitanika prema vrednostima krvnog pritiska u odnosu na stepen gojaznosti

		Krvni pritisak			Ukupno	
		Normalan	Granično povišen	Hipertenzija		
ITM	<2,5 SD	n	48	13	30	91
		%	52,7%	14,3%	33,0%	100,0%
	2,5-3 SD	n	41	19	38	98
		%	41,8%	19,4%	38,8%	100,0%
	>3 SD	n	41	30	99	170
		%	24,1%	17,6%	58,2%	100,0%
Ukupno		n	130	62	167	359
		%	36,2%	17,3%	46,5%	100,0%

($X^2=25,204$; $df=4$; $p<0,001$)



Grafikon 29. Distribucija ispitanika prema vrednostima krvnog pritiska u odnosu na stepen gojaznosti

Abdominalnu gojaznost imalo je 94,6% ispitane dece i adolescenata, hiperinsulinemiju 44,5%, a 67,9% rezistenciju na insulin, odnosno HOMA-IR ≥ 3 (Tabela 17).

Tabela 17. Distribucija ispitanika u odnosu na abdominalnu gojaznost, hiperinsulinemiju i rezistenciju na insulin

		Ne	Da	Ukupno
Abdominalna gojaznost	n	10	175	185
	%	5,4%	94,6%	100,0%
Povećana bazalna insulinemija	n	202	162	364
	%	55,5%	44,5%	100,0%
Rezistencija na insulin	n	117	247	364
	%	32,1%	67,9%	100,0%

Uočena je veća prevalencija sva tri navedena poremećaja kod ispitanika sa većim stepenom gojaznosti, a prvenstveno u grupi ekstremno gojazne dece (Tabele 18-20).

Tabela 18. Distribucija ispitanika prema nalazu abdominalne gojaznosti u odnosu na stepen gojaznosti

		Abdominalna gojaznost		Ukupno	
		Ne	Da		
ITM	<2,5 SD	n	8	44	52
		%	15,4%	84,6%	100,0%
	2,5-3 SD	n	2	50	52
		%	3,8%	96,2%	100,0%
	>3 SD	n	0	81	81
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		n	10	175	185
		%	5,4%	94,6%	100,0%

($X^2=15,003$; $df=2$; $p=0,001$)

Tabela 19. Distribucija ispitanika prema nalazu povišene bazalne insulinemije u odnosu na stepen gojaznosti

		Hiperinsulinemija		Ukupno	
		Ne	Da		
ITM	<2,5 SD	n	67	38	105
		%	63,8%	36,2%	100,0%
	2,5-3 SD	n	65	37	102
		%	63,7%	36,3%	100,0%
	>3 SD	n	70	87	157
		%	44,6%	55,4%	100,0%
Ukupno		n	202	162	364
		%	55,5%	44,5%	100,0%

($X^2=13,302$; $df=2$; $p<0,001$)

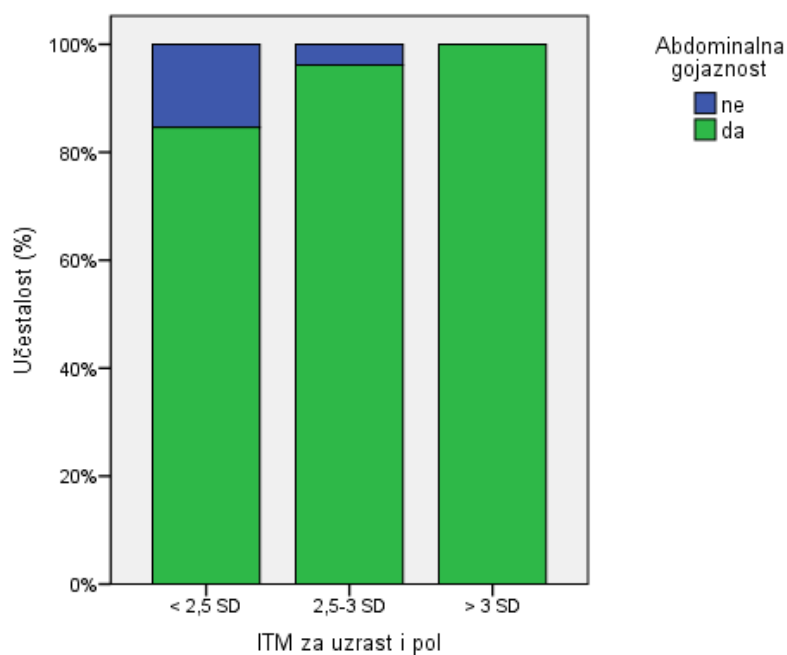
Tabela 20. Distribucija ispitanika prema nalazu rezistencije na insulin u odnosu na stepen gojaznosti

		Rezistencija na insulin		Ukupno	
		Ne	Da		
ITM	<2,5 SD	n	39	66	105
		%	37,1%	62,9%	100,0%
	2,5-3 SD	n	37	65	102
		%	36,3%	63,7%	100,0%
	>3 SD	n	41	116	157
		%	26,1%	73,9%	100,0%
Ukupno		n	117	247	364
		%	32,1%	67,9%	100,0%

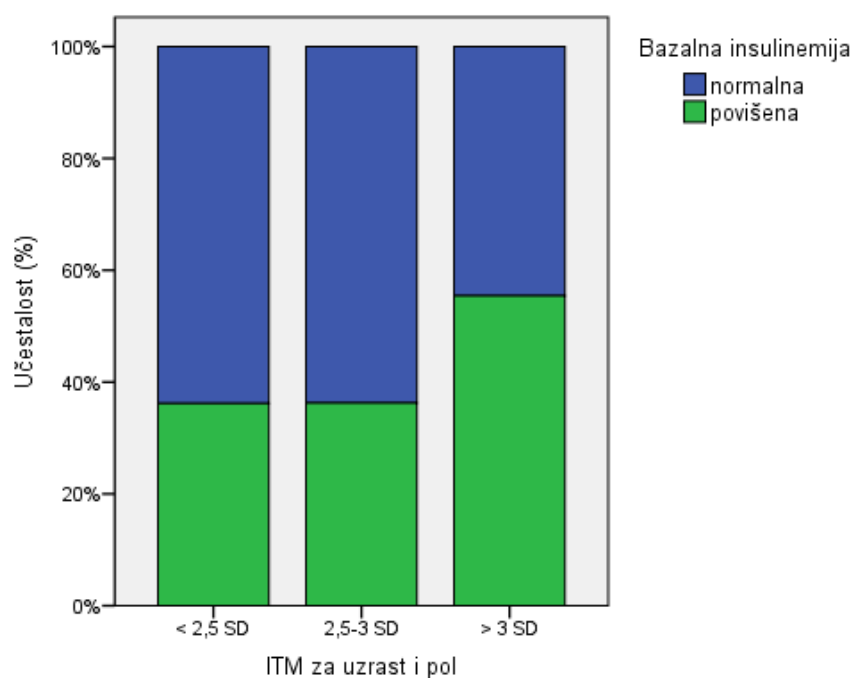
($X^2=4,618$; $df=2$; $p=0,099$)

Na osnovu rezultata Hi-kvadrat testa utvrđeno je da je razlika prema stepenu gojaznosti ispitanika statistički visoko značajna u odnosu na prevalenciju abdominalne gojaznosti ($X^2=15,003$; $df=2$; $p=0,001$) i učestalost povišenih vrednosti insulinemije naše ($X^2=13,302$; $df=2$; $p<0,001$), dok po pitanju veće prevalencije rezistencije na insulin razlika nije bila statistički značajna ($X^2=4,618$;

df=2; p=0,099). Razlike u abdominalnoj gojaznosti i hiperinsulinemiji u odnosu na stepen gojaznosti prikazane su u grafikonima 30 i 31.



Grafikon 30. Distribucija ispitanika prema nalazu abdominalne gojaznosti u odnosu na stepen gojaznosti



Grafikon 31. Distribucija ispitanika prema nalazu povišene bazalne insulinemije u odnosu na stepen gojaznosti

Povećanu koncentraciju ukupnog holesterola imalo je 58 ispitanika (16,0%), a 50 ispitanika (20,2%) je imalo povećanu koncentraciju LDL holesterola. Učestalost niskih nivoa HDL holesterola prema kriterijumima za metabolički sindrom imalo je 162 (58,1%) ispitane dece i adolescenata, a 76 (21,3%) je imalo povećanu koncentraciju triglicerida (Tabela 21).

Tabela 21. Distribucija ispitanika u odnosu na lipidni status

		Ne	Da	Ukupno
Visok ukupni holesterol	n	304	58	362
	%	84,0%	16,0%	100,0%
Nizak HDL holesterol	n	117	162	279
	%	41,9%	58,1%	100,0%
Visok LDL holesterol	n	197	50	247
	%	79,8%	20,2%	100,0%
Visok nivo triglicerida	n	280	76	356
	%	78,7%	21,3%	100,0%

Nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na prevalenciju poremećaja u nivou ukupnog holesterola ($X^2=0,632$; $df=2$; $p=0,729$), kao ni HDL ($X^2=0,332$; $df=2$; $p=0,847$) i LDL holesterola ($X^2=0,564$; $df=2$; $p=0,754$) prema stepenu gojaznosti ispitane dece i adolescenata (Tabele 22-24). Po pitanju prevalencije hipertrigliceridemije, sa statistički visokom značajnošću je utvrđena veća prevalencija kod ispitanika sa većim stepenom gojaznosti, kao što je prikazano u tabeli 25 i grafikonu 32 ($X^2=9,728$; $df=2$; $p=0,008$).

Tabela 22. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenog holesterola u odnosu na stepen gojaznosti

		Hiperholesterolemija		Ukupno	
		Ne	Da		
ITM	<2,5 SD	n	78	14	92
		%	84,8%	15,2%	100,0%
	2,5-3 SD	n	84	19	103
		%	81,6%	18,4%	100,0%
	>3 SD	n	142	25	167
		%	85,0%	15,0%	100,0%
Ukupno	n	304	58	362	
	%	84,0%	16,0%	100,0%	

($X^2=0,632$; $df=2$; $p=0,729$)

Tabela 23. Distribucija ispitanika prema nalazu sniženog HDL holesterola u odnosu na stepen gojaznosti

		Nizak HDL holesterol		Ukupno	
		Ne	Da		
ITM	<2,5 SD	n	35	45	80
		%	43,8%	56,3%	100,0%
	2,5-3 SD	n	34	45	79
		%	43,0%	57,0%	100,0%
	>3 SD	n	48	72	120
		%	40,0%	60,0%	100,0%
Ukupno	n	117	162	279	
	%	41,9%	58,1%	100,0%	

($X^2=0,332$; $df=2$; $p=0,847$)

Tabela 24. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenog LDL holesterola u odnosu na stepen gojaznosti

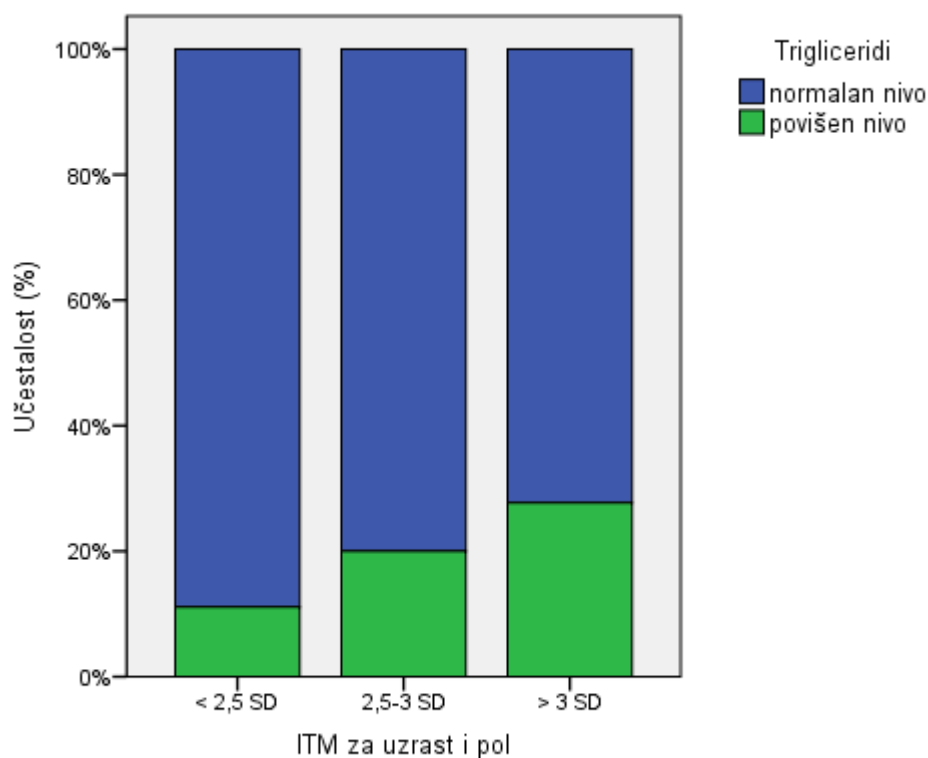
		Visok LDL holesterol		Ukupno	
		Ne	Da		
ITM	<2,5 SD	n	54	16	70
		%	77,1%	22,9%	100,0%
	2,5-3 SD	n	60	13	73
		%	82,2%	17,8%	100,0%
	>3 SD	n	83	21	104
		%	79,8%	20,2%	100,0%
Ukupno	n	197	50	247	
	%	79,8%	20,2%	100,0%	

($X^2=0,564$; $df=2$; $p=0,754$)

Tabela 25. Distribucija ispitanika prema nalazu hipertrigliceridemije u odnosu na stepen gojaznosti

		Hipertrigliceridemija		Ukupno	
		Ne	Da		
ITM	<2,5 SD	n	80	10	90
		%	88,9%	11,1%	100,0%
	2,5-3 SD	n	80	20	100
		%	80,0%	20,0%	100,0%
	>3 SD	n	120	46	166
		%	72,3%	27,7%	100,0%
Ukupno	n	280	76	356	
	%	78,7%	21,3%	100,0%	

($X^2=9,728$; $df=2$; $p=0,008$)



Grafikon 32. Distribucija ispitanika prema nalazu hipertrigliceridemije u odnosu na stepen gojaznosti

Povišen nivo aminotransferaza, odnosno koncentraciju ALT i/ili AST veću od referentne vrednosti imalo je 16,5% ispitanice dece i adolescenata (Tabela 26), pri čemu je povišenu koncentraciju AST imalo 18, a povišenu koncentraciju ALT 35 ispitanika. Povišenu koncentraciju mokraćne kiseline imalo je 45,2% ispitanice dece i adolescenata (Tabela 26).

Tabela 26. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenih aminotransferaza i hiperuricemije

		Ne	Da	Ukupno
Povišene aminotransferaze	n	193	38	231
	%	83,5%	16,5%	100,0%
Povišena mokraćna kiselina	n	115	95	210
	%	54,8%	45,2%	100,0%

Sa većim stepenom gojaznosti je uočena veća prevalencija nalaza povišenih aminotransferaza i hiperuricemije (Tabela 27 i 28, Grafikon 33 i 34). Ova razlika je po pitanju povišenih transaminaza bila statistički značajna ($X^2=7,305$; $df=2$; $p=0,026$), a po pitanju hiperuricemije statistički visoko značajna ($X^2=11,385$; $df=2$; $p=0,003$).

Tabela 27. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenih aminotransferaza u odnosu na stepen gojaznosti

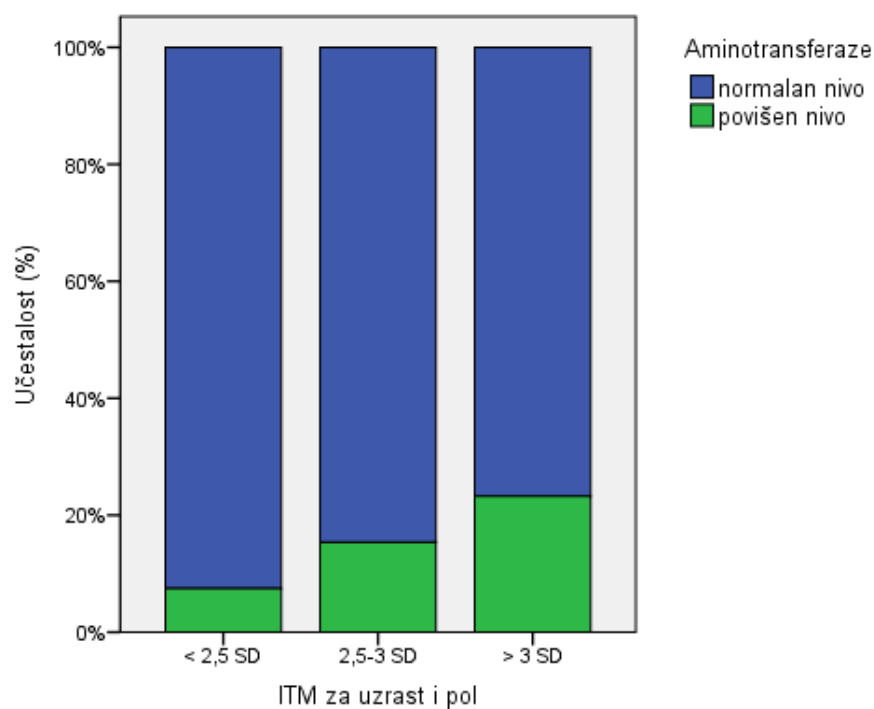
		Povišene aminotransferaze		Ukupno	
		Ne	Da		
ITM	<2,5 SD	n	62	5	67
		%	92,5%	7,5%	100,0%
	2,5-3 SD	n	55	10	65
		%	84,6%	15,4%	100,0%
	>3 SD	n	76	23	99
		%	76,8%	23,2%	100,0%
Ukupno	n	193	38	231	
	%	83,5%	16,5%	100,0%	

($X^2=7,305$; $df=2$; $p=0,026$)

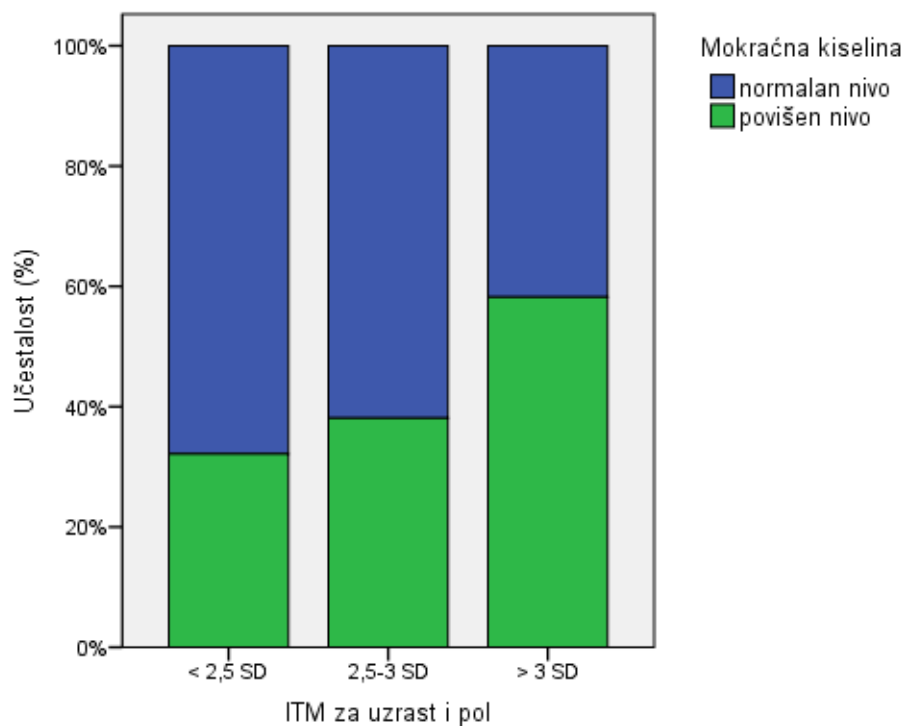
Tabela 28. Distribucija ispitanika prema nalazu hiperuricemije u odnosu na stepen gojaznosti

		Hiperuricemija		Ukupno	
		Ne	Da		
ITM	<2,5 SD	n	38	18	56
		%	67,9%	32,1%	100,0%
	2,5-3 SD	n	39	24	63
		%	61,9%	38,1%	100,0%
	>3 SD	n	38	53	91
		%	41,8%	58,2%	100,0%
Ukupno	n	115	95	210	
	%	54,8%	45,2%	100,0%	

($X^2=11,385$; $df=2$; $p=0,003$)



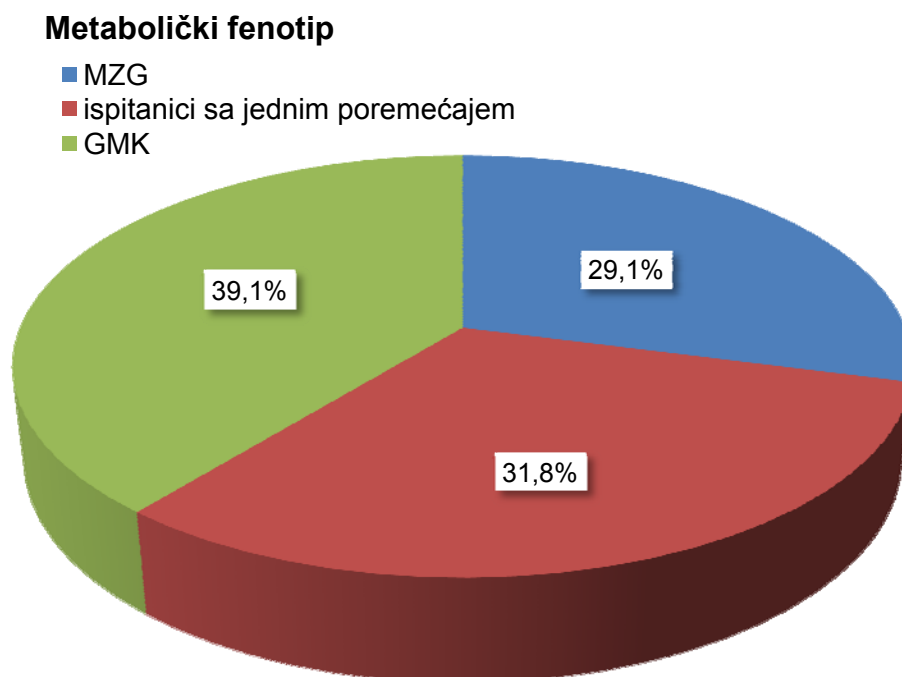
Grafikon 33. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenih aminotransferaza u odnosu na stepen gojaznosti



Grafikon 34. Distribucija ispitanika prema nalazu hiperuricemije u odnosu na stepen gojaznosti

4.3. Karakteristike gojazne dece i adolescenata bez metaboličkih poremećaja

Ispitanici koji nisu imali nijedan sledećih metaboličkih poremećaja: hipertrigliceridemiju, nizak nivo HDL holesterola, povišen krvni pritisak, povećanu glikemiju našte ili T2DM, definisani su kao gojazna deca i adolescenti bez metaboličkih komplikacija gojaznosti (MZG grupa). Od 299 ispitanika za koje su postojali svi navedeni podaci, ukupno 87 ispitanika (29,1%) imalo je MZG fenotip. Njihove epidemiološke i kliničke karakteristike upoređene su sa gojaznom decom i adolescentima koji su imali najmanje dve od navedenih metaboličkih komplikacija gojaznosti (GMK grupa). Ukupno 117 (39,1%) dece i adolescenata imalo je dve ili više navedenih metaboličkih komplikacija gojaznosti, odnosno GMK fenotip (Grafikon 35).



Grafikon 35. Distribucija ispitanika prema metaboličkom fenotipu

U grupi MZG dece i adolescenata uočen je veći procenat ispitanika ženskog pola (62,1%) u odnosu na GMK grupu (51,3%), kao što je prikazano u tabeli 29, ali ova razlika nije bila statistički značajna ($X^2=2,355$; $df=1$; $p=0,125$).

Tabela 29. Distribucija ispitanika prema polu u odnosu na metabolički fenotip

		Pol		Ukupno	
		Muški	Ženski		
Metabolički fenotip	GMK	n	57	60	117
		%	48,7%	51,3%	100,0%
	MZG	n	33	54	87
		%	37,9%	62,1%	100,0%
Ukupno	n	90	114	204	
	%	44,1%	55,9%	100,0%	

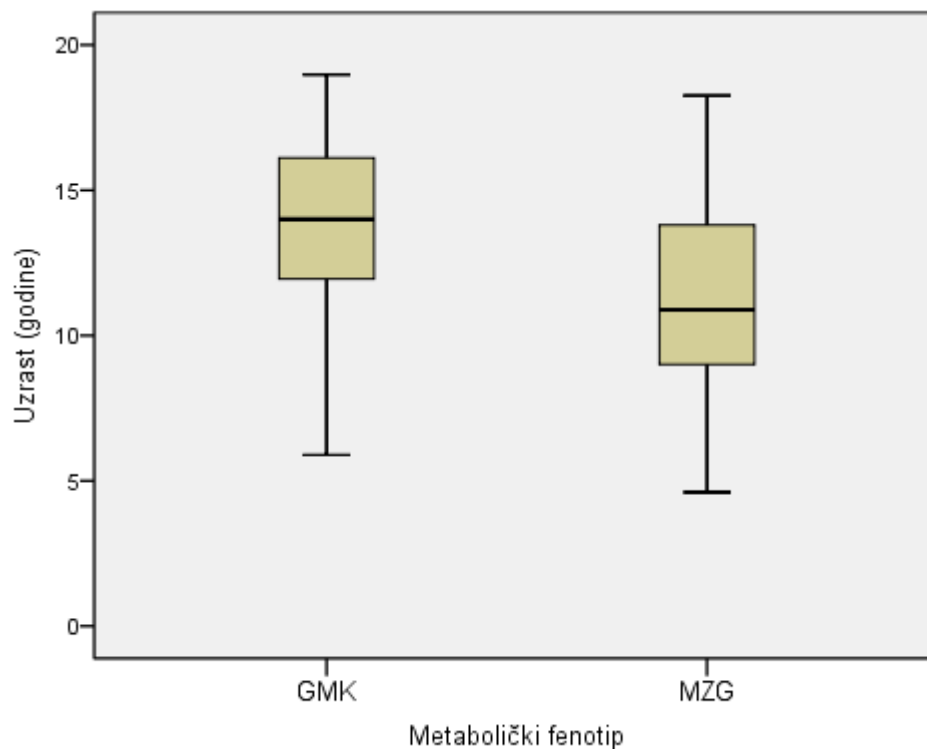
($X^2=2,355$; $df=1$; $p=0,125$)

Sa statistički visokom značajnošću ($Z=-5,878$; $p<0,001$) utvrđeno je da su gojazna deca i adolescenti u MZG grupi bili su u proseku mlađi od ispitanika u GMK grupi (Tabela 30, Grafikon 36).

Tabela 30. Hronološki uzrast ispitanika u odnosu na metabolički fenotip

Uzrast (godine)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	117	13,87	14,00	5,89	18,98	2,73
MZG	87	11,08	10,89	4,61	18,26	3,25
Ukupno	204	12,68	13,34	4,61	18,98	3,26

($Z=-5,878$; $p<0,001$)



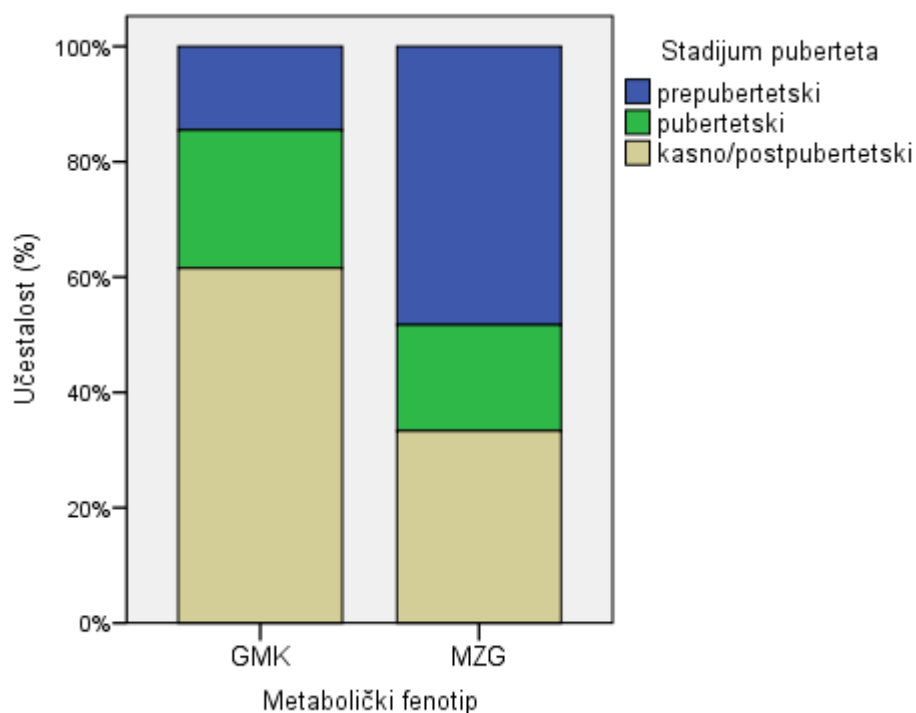
Grafikon 36. Hronološki uzrast ispitanika u odnosu na metabolički fenotip

Veći deo MZG ispitanika bio je u prepubertetskom stadijumu, a manji u kasno/postpubertetskom stadijumu u odnosu na decu i adolescente iz GMK grupe (Tabela 31, Grafikon 37). Na osnovu rezultata Hi-kvadrat testa utvrđeno je da je ova razlika statistički visoko značajna ($X^2=25,685$; $df=1$; $p<0,001$).

Tabela 31. Distribucija ispitanika prema stadijumu pubertetskog razvoja u odnosu na metabolički fenotip

		Stadijum puberteta			Ukupno	
		prepubertetski	pubertetski	kasno/postpubertetski		
Metabolički fenotip	GMK	n	17	28	72	117
		%	14,5%	23,9%	61,5%	100,0%
	MZG	n	42	16	29	87
		%	48,3%	18,4%	33,3%	100,0%
Ukupno		n	59	44	101	204
		%	28,9%	21,6%	49,5%	100,0%

($X^2=25,685$; $df=1$; $p<0,001$)



Grafikon 37. Distribucija ispitanika prema stadijumu pubertetskog razvoja u odnosu na metabolički fenotip

Ispitanici iz MZG grupe se po pitanju telesne visine za odgovarajući uzrast i pol nisu značajno razlikovali od ispitanika iz GMK grupe ($t=-0,855$; $p=0,394$) (Tabela 32).

Tabela 32. Telesna visina za odgovarajući uzrast i pol u odnosu na metabolički fenotip

Telesna visina (SD)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	117	1,11	1,14	-1,52	4,68	1,19
MZG	87	1,26	1,12	-1,53	3,97	1,21
Ukupno	204	1,17	1,13	-1,53	4,68	1,20

($t=-0,855$; $p=0,394$)

Nije utvrđena statistički značajna razlika između MZG i GMK ispitanika prema prosečnim vrednostima indeksa telesne mase za odgovarajući uzrast i pol

($Z=-1,811$; $p=0,070$) (Tabela 33), ali je u distribuciji ispitanika prema stepenu gojaznosti uočena statistički značajna razlika između grupa ($X^2=4,267$; $df=1$; $p=0,039$). U MZG grupi uočena je manja prevalencija ekstremne gojaznosti, a više ispitanika je imalo umerenu gojaznost sa ITM $<2,5$ SD u odnosu na GMK grupu (Tabela 34, Grafikon 38).

Tabela 33. Indeks telesne mase za odgovarajući uzrast i pol u odnosu na metabolički fenotip

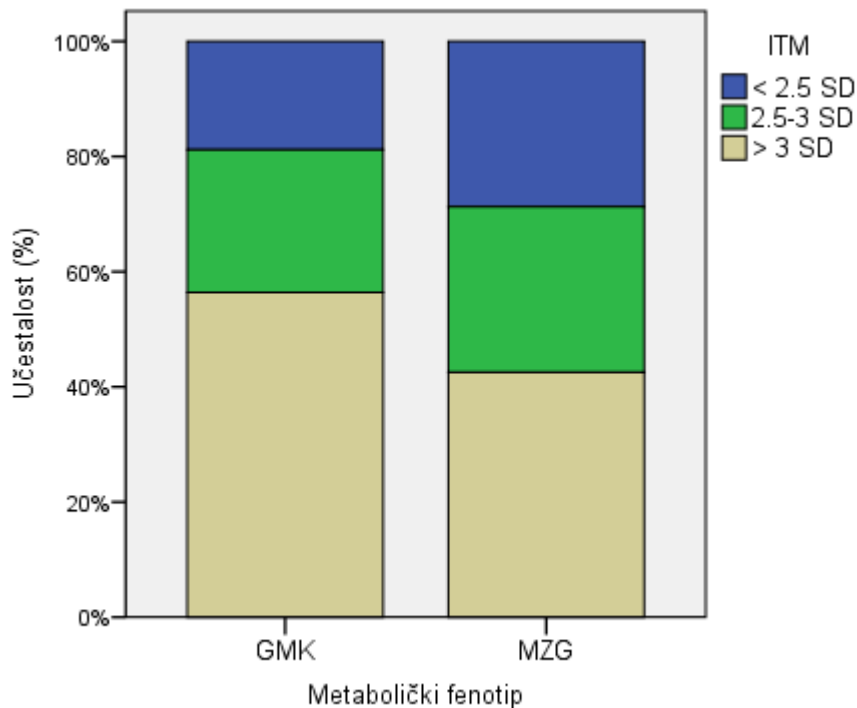
ITM (SD)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	117	3,25	3,08	1,81	7,01	0,89
MZG	87	3,18	2,78	1,68	9,72	1,28
Ukupno	204	3,22	3,01	1,68	9,72	1,08

($Z=-1,811$; $p=0,070$)

Tabela 34. Distribucija ispitanika prema stepenu gojaznosti u odnosu na metabolički fenotip

		ITM			Ukupno	
		$<2,5$ SD	2,5-3 SD	>3 SD		
Metabolički fenotip	GMK	n	22	29	66	117
		%	18,8%	24,8%	56,4%	100,0%
	MZG	n	25	25	37	87
		%	28,7%	28,7%	42,5%	100,0%
Ukupno		n	47	54	103	204
		%	23,0%	26,5%	50,5%	100,0%

($X^2=4,267$; $df=1$; $p=0,039$)



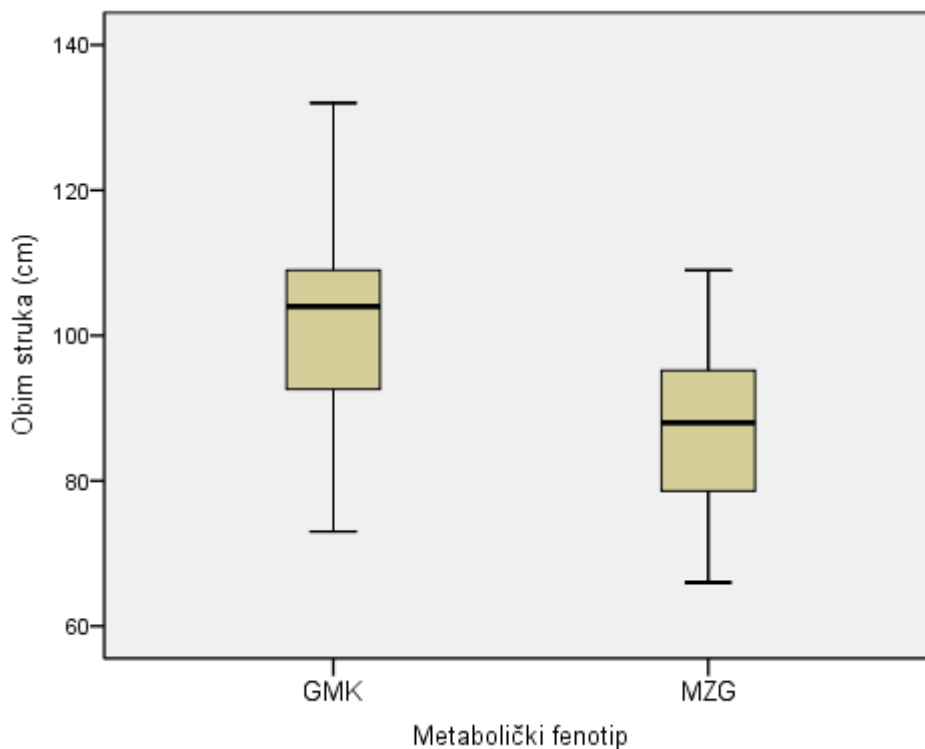
Grafikon 38. Distribucija ispitanika prema stepenu gojaznosti u odnosu na metabolički fenotip

Utvrđena je statistički visoko značajna razlika ($t=6,270$; $p<0,001$) u pogledu manjih prosečnih vrednosti obima struka kod MZG ispitanika u odnosu na ispitanike iz GMK grupe (Tabela 35, Grafikon 39).

Tabela 35. Vrednosti obima struka u odnosu na metabolički fenotip

Obim struka (cm)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	69	102,74	104,00	73,0	132,0	12,51
MZG	37	87,35	88,00	66,0	109,0	11,13
Ukupno	106	97,37	99,15	66,0	132,0	14,08

($t=6,270$; $p<0,001$)



Grafikon 39. Vrednosti obima struka u odnosu na metabolički fenotip

I po pitanju percentilnih vrednosti obima struka utvrđena je statistički visoko značajna razlika između MZG i GMK ispitanika ($Z=-3,042$; $p=0,002$). Deca i adolescenti u MZG grupi imala su u proseku manje percentilne vrednosti obima struka za odgovarajući pol i uzrast u odnosu na GMK ispitanike (Tabela 36).

Tabela 36. Percentilne vrednosti obima struka za pol i uzrast u odnosu na metabolički fenotip

Obim struka (%)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	69	92,17	93,00	80	98	3,43
MZG	37	90,68	91,00	75	94	3,39
Ukupno	106	91,65	92,00	75	98	3,48

($Z=-3,042$; $p=0,002$)

Učestalost abdominalne gojaznosti je bila veća od 90% u obe grupe ispitivane gojazne dece i adolescenata (Tabela 37) i prevalencija ovog nalaza, iako

je bila diskretno manja kod MZG ispitanika, nije se značajno razlikovala između MZG i GMK grupa ($X^2=0,068$; $df=1$; $p=1,000$).

Tabela 37. Distribucija ispitanika prema nalazu abdominalne gojaznosti u odnosu na metabolički fenotip

		Abdominalna gojaznost		Ukupno	
		Ne	Da		
Metabolički fenotip	GMK	n	3	67	70
		%	4,3%	95,7%	100,0%
	MZG	n	2	35	37
		%	5,4%	94,6%	100,0%
Ukupno		n	5	102	107
		%	4,7%	95,3%	100,0%

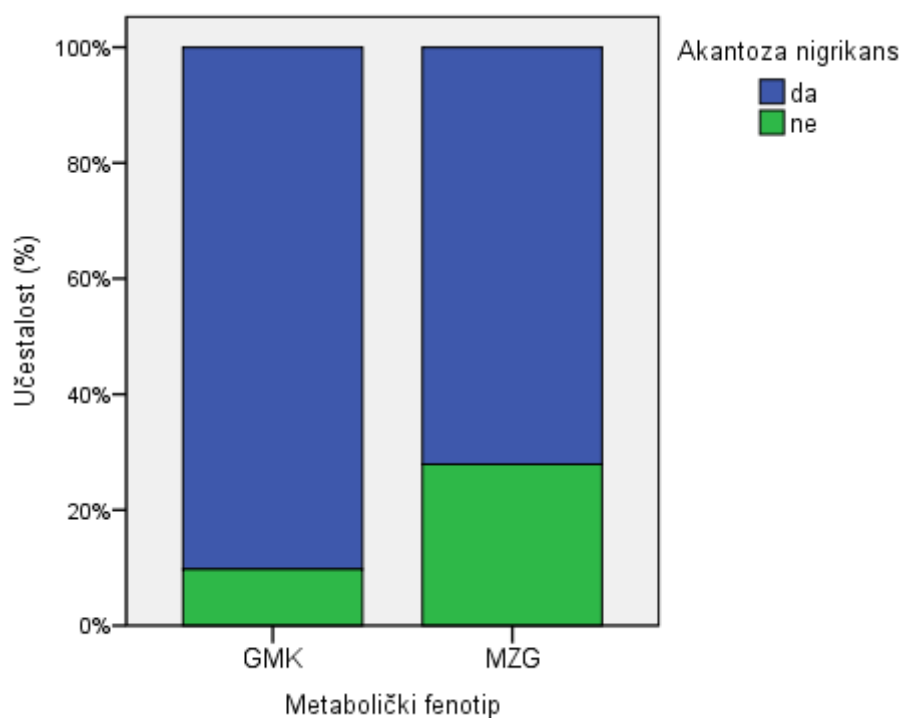
($X^2=0,068$; $df=1$; $p=1,000$)

Ispitanici u MZG grupi imali su značajno manju prevalenciju nalaza akantoze nigrikans u odnosu na ispitanike iz GMK grupe, kao što je prikazano u tabeli 38 i grafikonu 40 ($X^2=6,455$; $df=1$; $p=0,011$).

Tabela 38. Distribucija ispitanika prema nalazu akantoze nigrikans u odnosu na metabolički fenotip

		Akantoza nigrikans		Ukupno	
		Da	Ne		
Metabolički fenotip	GMK	n	65	7	72
		%	90,3%	9,7%	100,0%
	MZG	n	31	12	43
		%	72,1%	27,9%	100,0%
Ukupno		n	96	19	115
		%	83,5%	16,5%	100,0%

($X^2=6,455$; $df=1$; $p=0,011$)



Grafikon 40. Distribucija ispitanika prema nalazu akantozne nigrikans u odnosu na metabolički fenotip

Ispitanici MZG i GMK grupe se nisu značajno razlikovali po pitanju prosečnih vrednosti glikemije u 120. minutu OGT testa, kao što je prikazano u tabeli 39 ($Z=-1,622$; $p=0,105$).

Tabela 39. Vrednosti glikemije u 120. minutu OGTT u odnosu na metabolički fenotip

G120' (mmol/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	117	6,51	6,20	3,6	13,4	1,67
MZG	87	6,07	6,00	3,5	9,4	1,21
Ukupno	204	6,32	6,10	3,5	13,4	1,51

($Z=-1,622$; $p=0,105$)

Takođe, razlika u učestalosti patoloških nivoa glikemije u 120. minutu OGT testa, odnosno poremećaja tolerancije na glukozu i tipa 2 dijabetesa melitusa, u odnosu na metabolički fenotip ispitanika nije bila statistički značajna ($X^2=2,762$;

df=2; p=0,285) (Tabela 40). Ipak, značajno je navesti da su sva tri ispitanika sa otkrivenim tipom 2 dijabetesa melitusa pripadali GMK grupi (Tabela 40).

Tabela 40. Distribucija ispitanika prema toleranciji na glukozu u odnosu na metabolički fenotip

		Glikemija u 120. minutu OGTT			Ukupno	
		Normalna	PTG	T2DM		
Metabolički fenotip	GMK	n	97	17	3	117
		%	82,9%	14,5%	2,6%	100,0%
	MZG	n	77	10	0	87
		%	88,5%	11,5%	0,0%	100,0%
Ukupno		n	174	27	3	204
		%	85,3%	13,2%	1,5%	100,0%

($X^2=2,762$; df=2; p=0,285)

Deca i adolescenti u MZG grupi nisu se značajno razlikovali od ispitanika u GMK grupi po pitanju učestalosti nalaza povišenih vrednosti glikoziliranog hemoglobina A_{1c} , kao što je prikazano u tabeli 41 ($X^2=0,069$; df=2; p=1,000). Takođe, nije utvrđena statistički značajna razlika između MZG i GMK ispitanika u odnosu na prosečne vrednosti hemoglobina A_{1c} (Tabela 42) ($Z=-0,409$; p=0,683).

Tabela 41. Distribucija ispitanika prema vrednostima HbA_{1c} u odnosu na metabolički fenotip

		Nivo HbA_{1c}			Ukupno	
		Normalan	Granično povišen	Povišen		
Metabolički fenotip	GMK	n	30	15	3	48
		%	62,5%	31,3%	6,3%	100,0%
	MZG	n	26	12	3	41
		%	63,4%	29,3%	7,3%	100,0%
Ukupno		n	56	27	6	89
		%	62,9%	30,3%	6,7%	100,0%

($X^2=0,069$; df=2; p=1,000)

Tabela 42. Vrednosti HbA_{1c} u odnosu na metabolički fenotip

HbA _{1c} (%)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	48	5,58	5,45	4,6	8,2	0,67
MZG	41	5,53	5,40	4,3	7,3	0,65
Ukupno	89	5,56	5,40	4,3	8,2	0,66

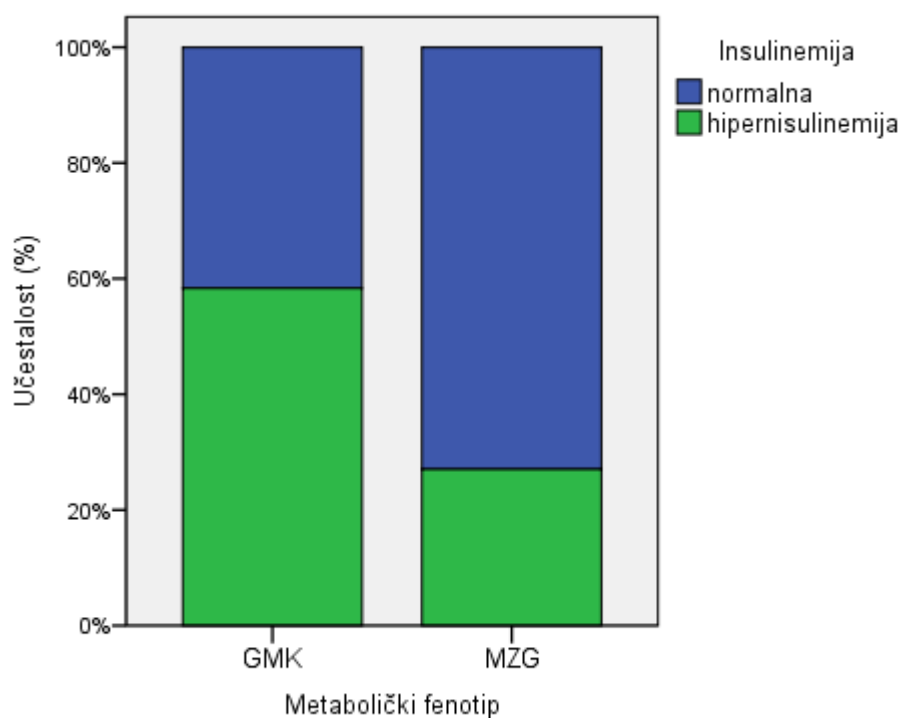
(Z=-0,409; p=0,683)

Ispitanici u MZG grupi imali su značajno manju prevalenciju bazalne hiperinsulinemije u odnosu na ispitanike u GMK grupi (Tabela 43, Grafikon 41). Utvrđena razlika po pitanju nalaza povišene insulinemije našte u odnosu na metabolički fenotip bila je statistički visoko značajna ($X^2=17,349$; $df=1$; $p<0,001$).

Tabela 43. Distribucija ispitanika prema nalazu hiperinsulinemije u odnosu na metabolički fenotip

		Hiperinsulinemija			
		Ne	Da	Ukupno	
Metabolički fenotip	GMK	n	45	63	108
		%	41,7%	58,3%	100,0%
	MZG	n	54	20	74
		%	73,0%	27,0%	100,0%
Ukupno	n	99	83	182	
	%	54,4%	45,6%	100,0%	

(X²=17,349; df=1; p<0,001)



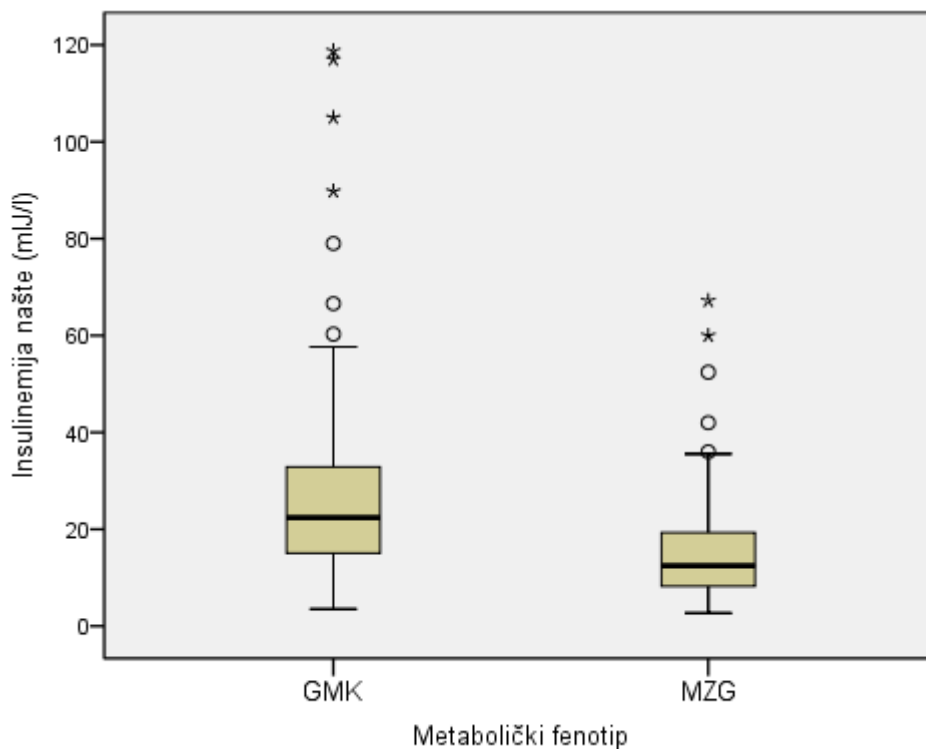
Grafikon 41. Distribucija ispitanika prema nalazu hiperinsulinemije u odnosu na metabolički fenotip

Takođe je utvrđena statistički visoko značajna razlika između ispitanika u MZG grupi i ispitanika u GMK grupi prema prosečnim koncentracijama insulinemije našte ($Z=-5,752$; $p<0,001$). Ispitanici u MZG grupi imali su manje prosečne koncentracije insulinemije našte u odnosu na ispitanike u GMK grupi (Tabela 44, Grafikon 42).

Tabela 44. Vrednosti insulinemije našte u odnosu na metabolički fenotip

Insulinemija (mIJ/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	108	28,03	22,40	3,52	118,80	20,93
MZG	74	16,16	12,48	2,69	67,20	12,26
Ukupno	182	23,20	17,67	2,69	118,80	18,81

($Z=-5,752$; $p<0,001$)



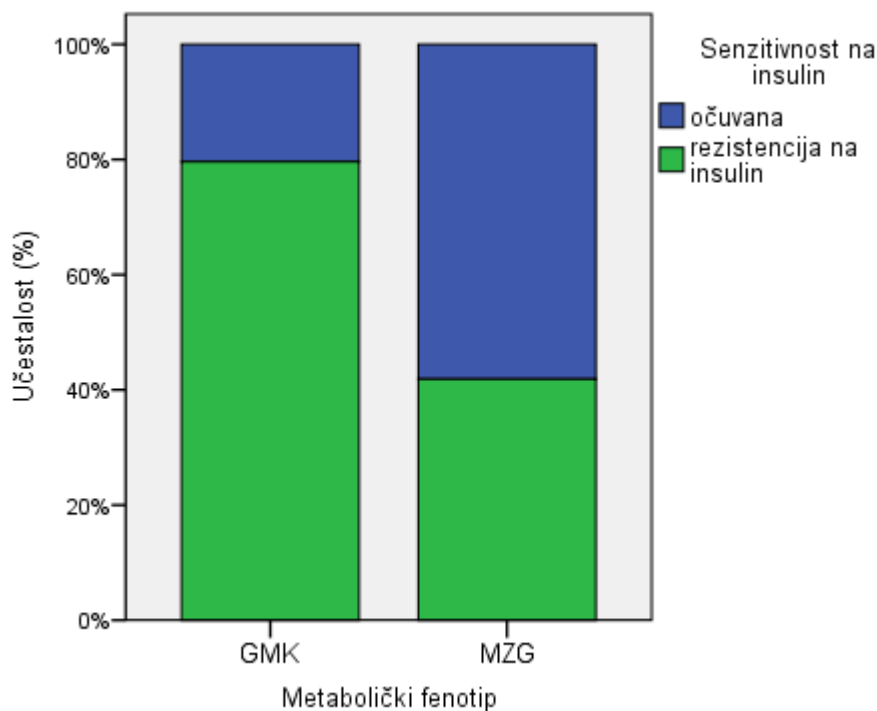
Grafikon 42. Vrednosti insulinemije našte u odnosu na metabolički fenotip

Ispitanici u MZG grupi imali su značajno manju prevalenciju rezistencije na insulin u odnosu na ispitanike u GMK grupi (Tabela 45, Grafikon 43). Na osnovu rezultata Hi-kvadrat testa je zaključeno da je ova razlika statistički visoko značajna ($X^2=27,238$; $df=1$; $p<0,001$).

Tabela 45. Distribucija ispitanika prema nalazu rezistencije na insulin u odnosu na metabolički fenotip

		Rezistencija na insulin		Ukupno	
		Ne	Da		
Metabolički fenotip	GMK	n	22	86	108
		%	20,4%	79,6%	100,0%
	MZG	n	43	31	74
		%	58,1%	41,9%	100,0%
Ukupno		n	65	117	182
		%	35,7%	64,3%	100,0%

($X^2=27,238$; $df=1$; $p<0,001$)



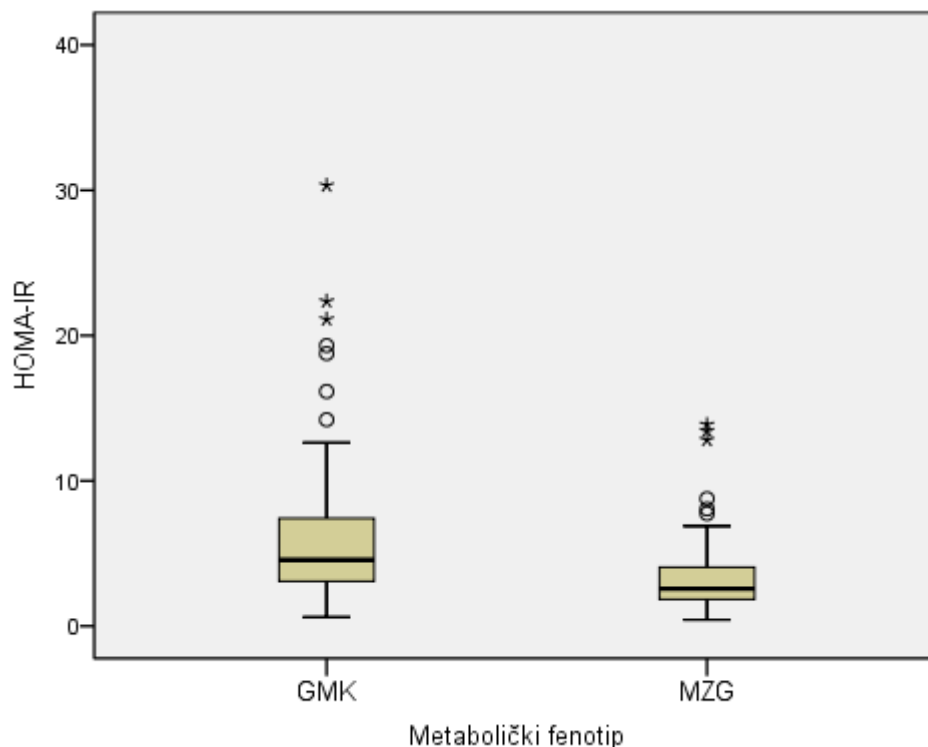
Grafikon 43. Distribucija ispitanika prema nalazu rezistencije na insulin u odnosu na metabolički fenotip

Takođe je utvrđena statistički visoko značajna razlika između dece u MZG i GMK grupi u odnosu na prosečne vrednosti HOMA-IR indeksa rezistencije na insulin ($Z=-5,842$; $p<0,001$), sa značajno manjim vrednostima u MZG grupi ispitanika (Tabela 46, Grafikon 44).

Tabela 46. Vrednosti HOMA-IR indeksa u odnosu na metabolički fenotip

HOMA-IR	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	108	6,09	4,56	0,63	30,33	4,74
MZG	74	3,39	2,57	0,43	13,87	2,71
Ukupno	182	4,99	3,71	0,43	30,33	4,24

($Z=-5,842$; $p<0,001$)



Grafikon 44. Vrednosti HOMA-IR indeksa u odnosu na metabolički fenotip

Deca i adolescenti u MZG grupi imali su niže prosečne vrednosti HOMA- β indeksa u odnosu na ispitanike u GMK grupi (Tabela 47). Na osnovu rezultata Mann-Whitney U testa utvrđeno je da je ova razlika statistički visoko značajna ($Z=-4,530$; $p<0,001$).

Tabela 47. Vrednosti HOMA- β indeksa u odnosu na metabolički fenotip

HOMA- β	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	108	570,39	353,97	93,9	6660,0	813,67
MZG	73	294,10	238,62	45,9	1344,0	244,12
Ukupno	181	458,95	298,46	45,9	6660,0	660,20

($Z=-4,530$; $p<0,001$)

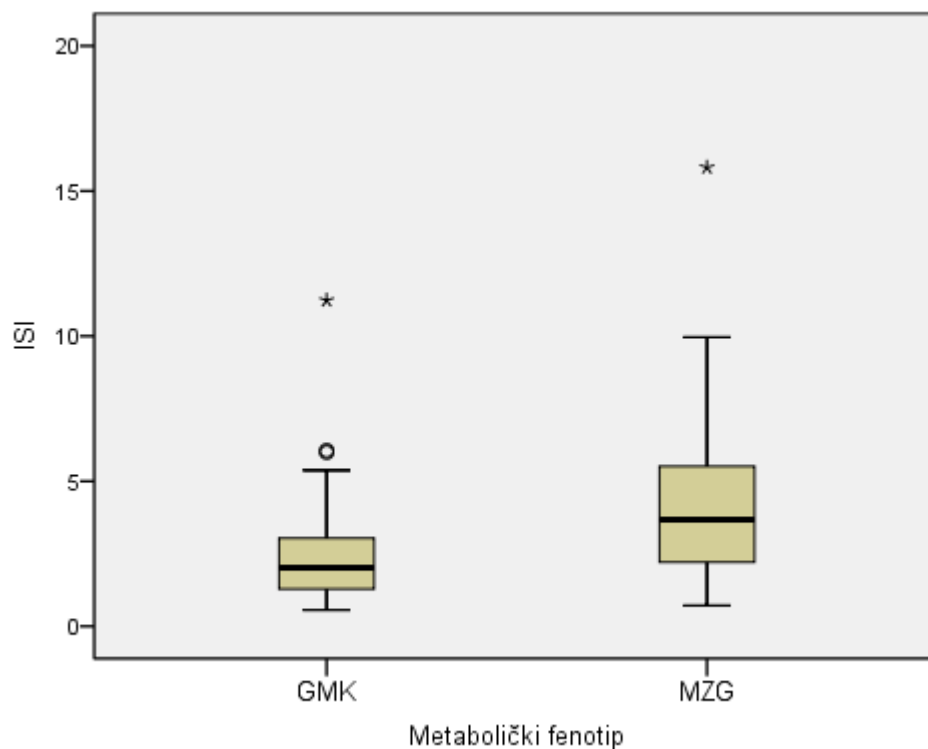
Sa statistički visokom značajnošću uočena je razlika između dece i adolescenata u MZG i GMK grupi u odnosu na prosečne vrednosti ISI (Matsuda) indeksa senzitivnosti na insulin ($Z=5,367$; $p<0,001$). Ispitanici u MZG grupi imali

veći prosečan stepen senzitivnosti na insulin u odnosu na ispitanike u GMK grupi (Tabela 48, Grafikon 45).

Tabela 48. Vrednosti Matsuda indeksa senzitivnosti na insulin (ISI) u odnosu na metabolički fenotip

ISI	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	107	2,36	2,02	0,56	11,23	1,55
MZG	74	4,13	3,67	0,72	15,81	2,62
Ukupno	181	3,09	2,61	0,56	15,81	2,23

($Z=5,367$; $p<0,001$)



Grafikon 45. Vrednosti Matsuda indeksa senzitivnosti na insulin (ISI) u odnosu na metabolički fenotip

Nije utvrđena statistički značajna razlika između dece i adolescenata u MZG i GMK grupi u odnosu na vrednosti insulinogenog (IGI) indeksa ($Z=-0,752$; $p=0,452$) (Tabela 49).

Tabela 49. Vrednosti insulinogenog indeksa (IGI) u odnosu na metabolički fenotip

IGI	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	103	54,59	43,88	7,99	221,00	39,75
MZG	71	64,13	41,16	7,30	602,10	90,87
Ukupno	174	58,49	43,03	7,30	602,10	65,53

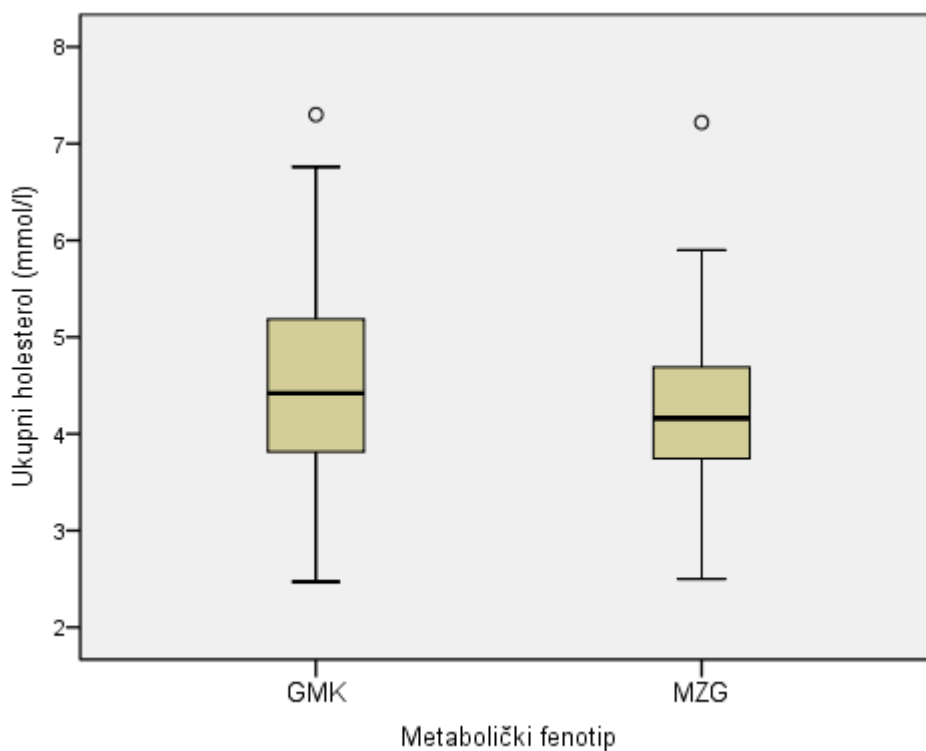
($Z=-0,752$; $p=0,452$)

Utvrđena je statistički značajna razlika između ispitanika u MZG i GMK grupi po pitanju prosečnih vrednosti ukupnog holesterola ($t=2,477$; $p=0,014$), sa nižim prosečnim koncentracijama ukupnog holesterola u MZG grupi (Tabela 50, Grafikon 46).

Tabela 50. Vrednosti ukupnog holesterola u odnosu na metabolički fenotip

Holesterol (mmol/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	115	4,54	4,42	2,47	7,30	0,97
MZG	87	4,23	4,16	2,50	7,22	0,75
Ukupno	202	4,41	4,32	2,47	7,30	0,89

($t=2,477$; $p=0,014$)



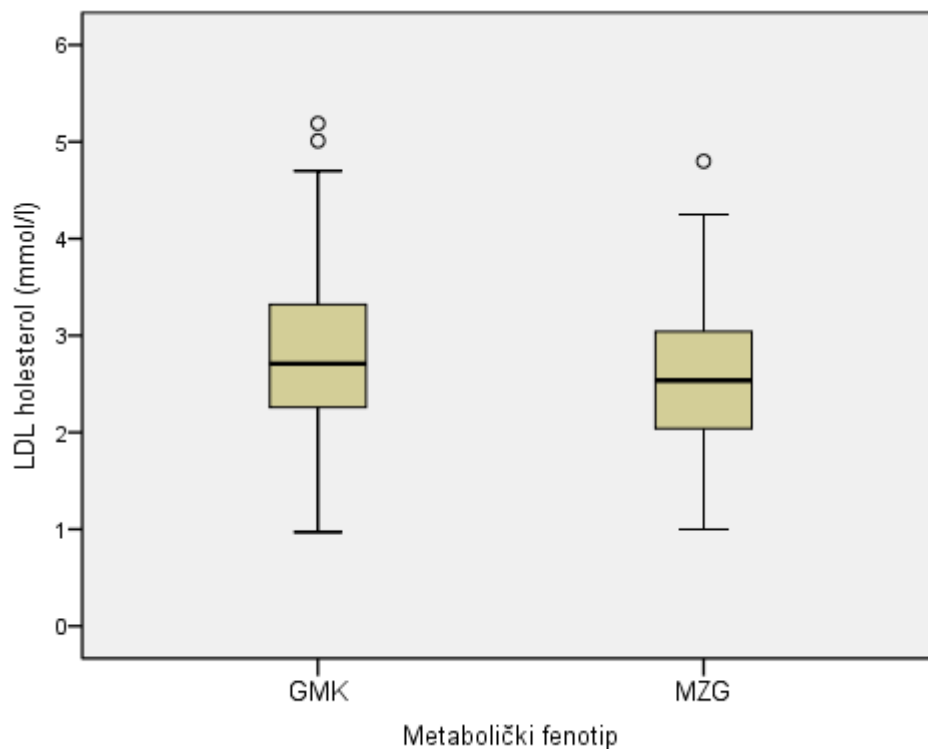
Grafikon 46. Vrednosti ukupnog holesterola u odnosu na metabolički fenotip

Sa statističkom značajnošću ($t=2,039$; $p=0,043$) je utvrđeno da su ispitanici u MZG grupi imali niže prosečne nivoe LDL holesterola u odnosu na decu i adolescente u GMK grupi (Tabela 51, Grafikon 47).

Tabela 51. Vrednosti LDL holesterola u odnosu na metabolički fenotip

LDL (mmol/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	85	2,86	2,71	0,97	5,19	0,92
MZG	58	2,56	2,53	1,00	4,80	0,78
Ukupno	143	2,74	2,62	0,97	5,19	0,87

($t=2,039$; $p=0,043$)



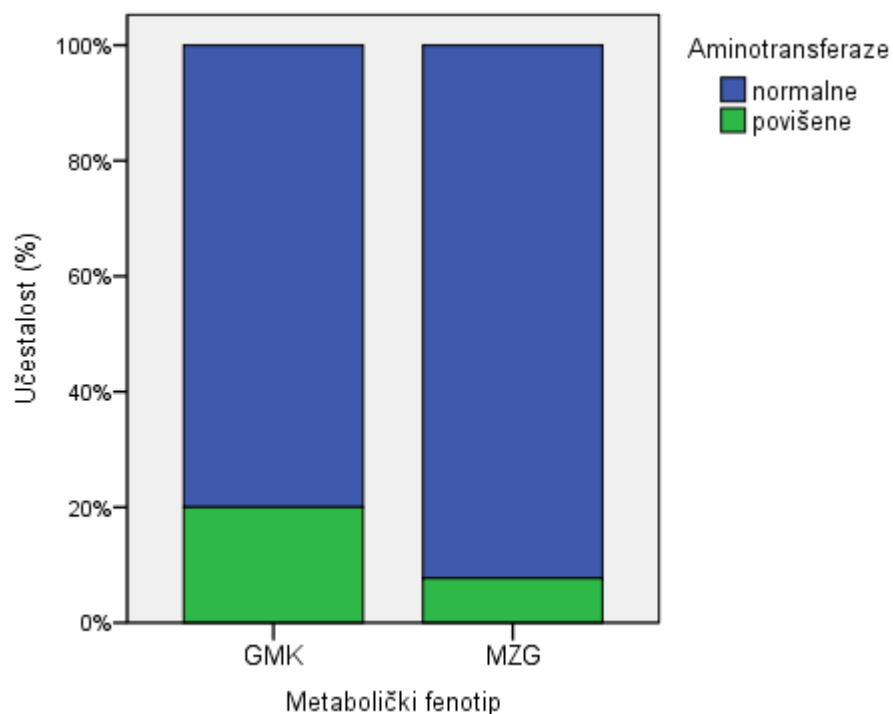
Grafikon 47. Vrednosti LDL holesterola u odnosu na metabolički fenotip

Ispitanici u MZG grupi imali su manju učestalost nalaza povišenih aminotferaza u odnosu na decu i adolescente u GMK grupi (Tabela 52, Grafikon 48). Ova razlika između ispitanika u MZG i GMK grupi bila je statistički granično značajna ($X^2=3,713$; $df=1$; $p=0,054$).

Tabela 52. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenih nivoa aminotferaza u odnosu na metabolički fenotip

		Aminotferaze			Ukupno
			Normalne	Povišene	
Metabolički fenotip	GMK	n	64	16	80
		%	80,0%	20,0%	100,0%
	MZG	n	48	4	52
		%	92,3%	7,7%	100,0%
Ukupno		n	112	20	132
		%	84,8%	15,2%	100,0%

($X^2=3,713$; $df=1$; $p=0,054$)



Grafikon 48. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenih nivoa aminotransferaza u odnosu na metabolički fenotip

Ispitanici u MZG i GMK grupi nisu se značajno razlikovali po pitanju prosečnih koncentracija AST, kao što je prikazano u tabeli 53 ($Z=0,224$; $p=0,823$).

Tabela 53. Vrednosti aspartat aminotransferaze u odnosu na metabolički fenotip

AST (IJ/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	80	24,8	20,0	9,0	174,0	19,73
MZG	52	23,4	20,5	11,0	84,0	12,03
Ukupno	132	24,3	20,0	9,0	174,0	17,08

($Z=0,224$; $p=0,823$)

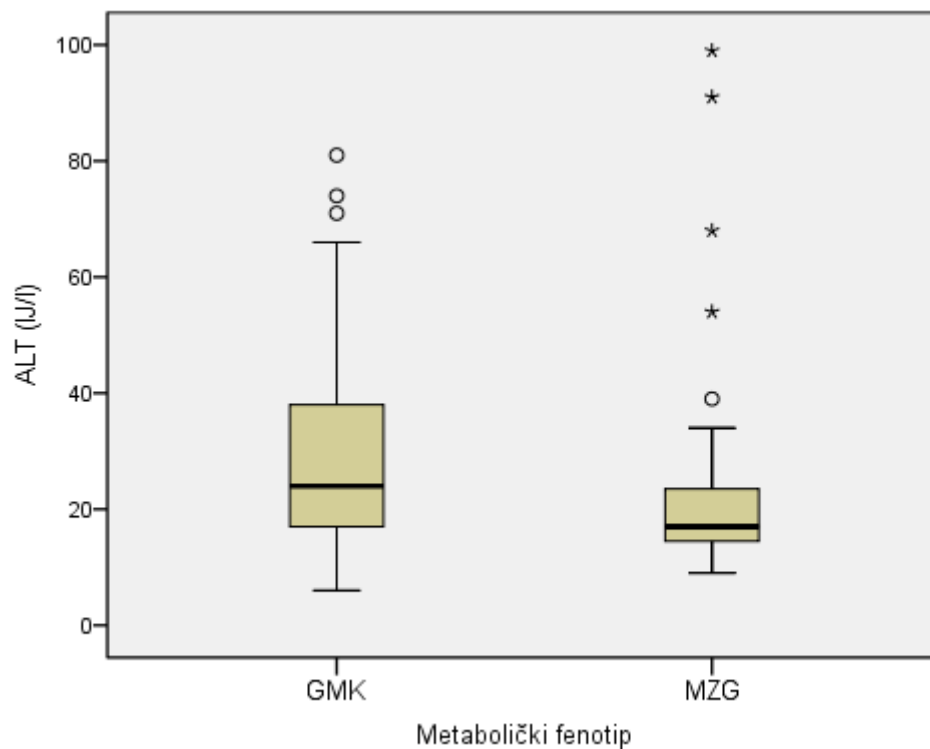
Utvrđena je statistički visoko značajna razlika između ispitanika u MZG i GMK grupi u odnosu na aktivnost ALT ($Z=-2,976$; $p=0,003$). Ispitanici u MZG

grupi imali su niže prosečne nivoe ALT u odnosu na decu i adolescente u GMK grupi (Tabela 54, Grafikon 49).

Tabela 54. Vrednosti alanin aminotransferaze u odnosu na metabolički fenotip

ALT (U/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	80	33,9	24,0	6,0	306,0	37,90
MZG	52	23,1	17,0	9,0	99,0	17,92
Ukupno	132	29,7	21,0	6,0	306,0	31,93

($Z=-2,976$; $p=0,003$)



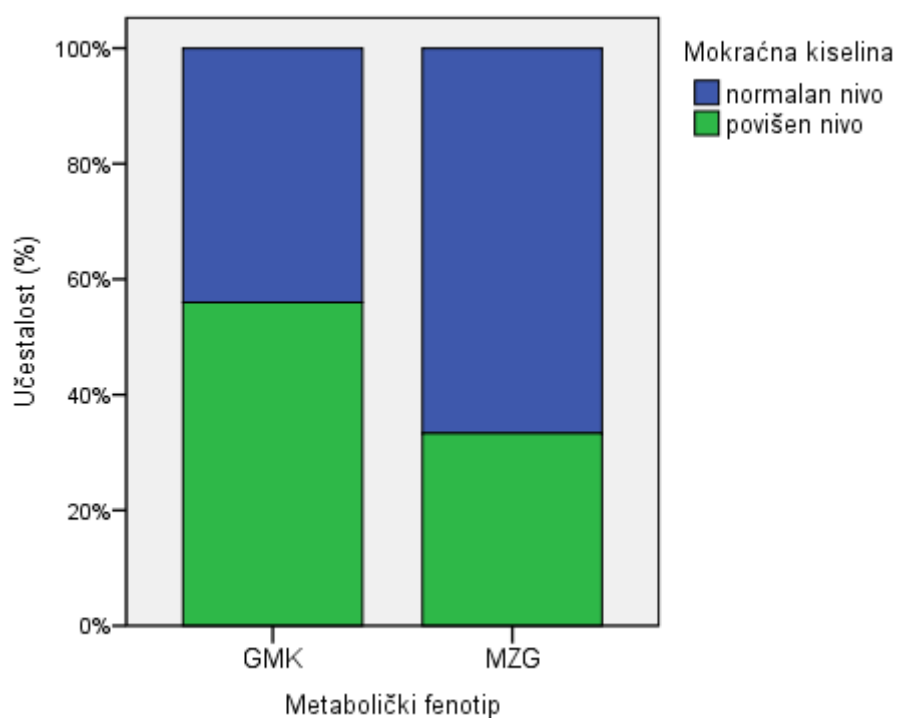
Grafikon 49. Vrednosti alanin aminotransferaze u odnosu na metabolički fenotip

Deca i adolescenti u MZG grupi imali su manju učestalost hiperuricemije u odnosu na ispitanike u GMK grupi (Tabela 55, Grafikon 50). Na osnovu rezultata Hi-kvadrat testa utvrđeno je da je ova razlika statistički značajna ($X^2=5,794$; $df=1$; $p=0,016$).

Tabela 55. Distribucija ispitanika prema nalazu hiperuricemije u odnosu na metabolički fenotip

		Hiperuricemija		Ukupno	
		Ne	Da		
Metabolički fenotip	GMK	n	33	42	75
		%	44,0%	56,0%	100,0%
	MZG	n	30	15	45
		%	66,7%	33,3%	100,0%
Ukupno		n	63	57	120
		%	52,5%	47,5%	100,0%

($X^2=5,794$; $df=1$; $p=0,016$)



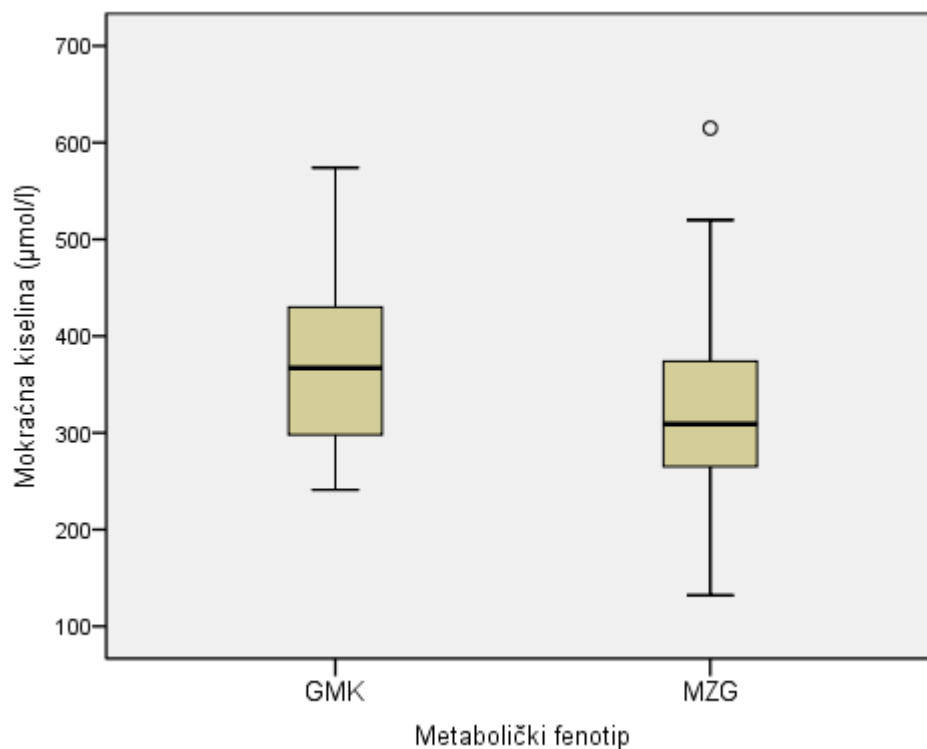
Grafikon 50. Distribucija ispitanika prema nalazu hiperuricemije u odnosu na metabolički fenotip

Takođe, utvrđena je statistički visoko značajna razlika između dece i adolescenata u MZG grupi u odnosu na ispitanike u GMK grupi u odnosu na prosečne koncentracije mokraćne kiseline ($Z = -3,047$; $p=0,002$). Ispitanici u MZG grupi imali su niže prosečne nivoe mokraćne kiseline u odnosu na decu i adolescente u GMK grupi (Tabela 56, Grafikon 51).

Tabela 56. Koncentracije mokraćne kiseline u odnosu na metabolički fenotip

M. kiselina (μmol/l)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	75	366,5	367,0	241,0	574,0	79,93
MZG	45	317,6	309,0	132,0	615,0	93,77
Ukupno	120	348,2	334,5	132,0	615,0	88,25

($Z = -3,047$; $p=0,002$)



Grafikon 51. Koncentracije mokraćne kiseline u odnosu na metabolički fenotip

Na osnovu rezultata T-testa ($t=0,987$; $p=0,326$) utvrđeno je da se deca i adolescenti u MZG grupi nisu značajno razlikovali od ispitanika u GMK grupi po pitanju telesne mase na rođenju (Tabela 57). Takođe je utvrđeno da se prosečne telesne dužine na rođenju nisu značajno razlikovale ($t=1,275$; $p=0,205$) kod ispitanika iz MZG grupe u odnosu na ispitanike u GMK grupi (Tabela 58).

Tabela 57. Telesna masa na rođenju u odnosu na metabolički fenotip

TM na rođenju (g)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	77	3483,5	3450,0	2000,0	5000,0	591,90
MZG	41	3371,5	3500,0	1950,0	4500,0	578,74
Ukupno	118	3444,6	3450,0	1950,0	5000,0	587,33

($t=0,987$; $p=0,326$)

Tabela 58. Telesna dužina na rođenju u odnosu na metabolički fenotip

TD na rođenju (cm)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
GMK	64	53,29	53,00	48,0	61,0	2,86
MZG	39	52,54	52,00	45,0	58,0	2,96
Ukupno	103	53,00	53,00	45,0	61,0	2,91

($t=1,275$; $p=0,205$)

Deca i adolescenti u MZG grupi nisu se značajno razlikovali od ispitanika u GMK grupi po pitanju nalaza pozitivne porodične anamneze o tipu 2 dijabetesa melitusa ($X^2=0,027$; $df=1$; $p=0,869$), gojaznosti ($X^2=0,366$; $df=1$; $p=0,737$), hipertenziji ($X^2=0,174$; $df=1$; $p=0,727$), koronarnoj arterijskoj bolesti ($X^2=0,045$; $df=1$; $p=1,000$) i cerebrovaskularnom insultu ($X^2=0,717$; $df=1$; $p=0,475$), kao što je prikazano u tabelama 59-63.

Tabela 59. Distribucija ispitanika prema nalazu za tip 2 dijabetesa melitusa u porodičnoj anamnezi u odnosu na metabolički fenotip

		T2DM		Ukupno	
		Da	Ne		
Metabolički fenotip	GMK	n	36	9	45
		%	80,0%	20,0%	100,0%
	MZG	n	33	9	42
		%	78,6%	21,4%	100,0%
Ukupno		n	69	18	87
		%	79,3%	20,7%	100,0%

($X^2=0,027$; $df=1$; $p=0,869$)

Tabela 60. Distribucija ispitanika prema nalazu za gojaznost u porodičnoj anamnezi u odnosu na metabolički fenotip

		Gojaznost		Ukupno	
		Da	Ne		
Metabolički fenotip	GMK	n	59	7	66
		%	89,4%	10,6%	100,0%
	MZG	n	39	3	42
		%	92,9%	7,1%	100,0%
Ukupno		n	98	10	108
		%	90,7%	9,3%	100,0%

($X^2=0,366$; $df=1$; $p=0,737$)

Tabela 61. Distribucija ispitanika prema nalazu za arterijsku hipertenziju u porodičnoj anamnezi u odnosu na metabolički fenotip

		Hipertenzija		Ukupno	
		Da	Ne		
Metabolički fenotip	GMK	n	57	5	62
		%	91,9%	8,1%	100,0%
	MZG	n	34	4	38
		%	89,5%	10,5%	100,0%
Ukupno		n	91	9	100
		%	91,0%	9,0%	100,0%

($X^2=0,174$; $df=1$; $p=0,727$)

Tabela 62. Distribucija ispitanika prema nalazu za koronarnu arterijsku bolest u porodičnoj anamnezi u odnosu na metabolički fenotip

		Koronarna arterijska bolest		Ukupno	
		Da	Ne		
Metabolički fenotip	GMK	n	33	8	41
		%	80,5%	19,5%	100,0%
	MZG	n	18	5	23
		%	78,3%	21,7%	100,0%
Ukupno		n	51	13	64
		%	79,7%	20,3%	100,0%

($X^2=0,045$; $df=1$; $p=1,000$)

Tabela 63. Distribucija ispitanika prema nalazu za cerebrovaskularni insult u porodičnoj anamnezi u odnosu na metabolički fenotip

		Cerebrovaskularni insult		Ukupno	
		Da	Ne		
Metabolički fenotip	GMK	n	14	9	23
		%	60,9%	39,1%	100,0%
	MZG	n	5	6	11
		%	45,5%	54,5%	100,0%
Ukupno		n	19	15	34
		%	55,9%	44,1%	100,0%

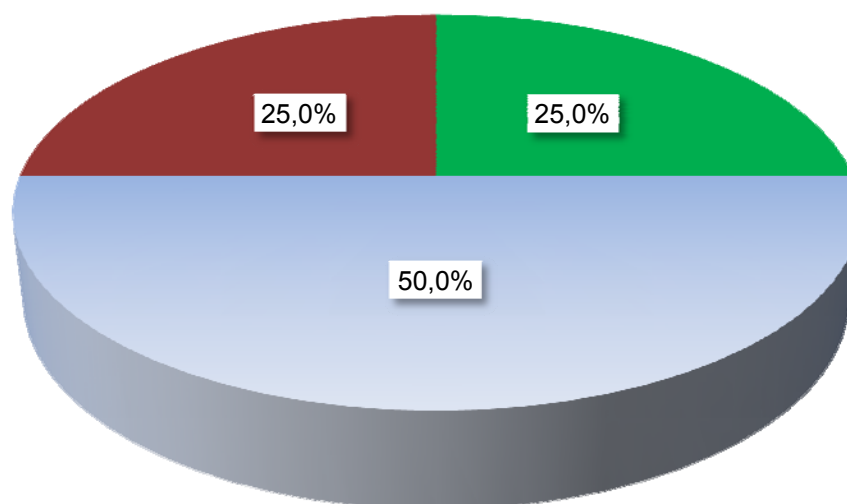
($X^2=0,717$; $df=1$; $p=0,475$)

4.4. Karakteristike gojazne dece i adolescenata sa i bez rezistencije na insulin

U cilju analize kliničkog i metaboličkog fenotipa gojazne dece i adolescenata sa i bez rezistencije na insulin, ispitanici su podeljeni na kvartile prema vrednostima HOMA-IR indeksa, a zatim su ispitanici iz prvog kvartila sa najnižim vrednostima HOMA-IR poređeni sa ispitanicima iz četvrtog kvartila (Grafikon 52).

Kvartili HOMA-IR indeksa

- 1. kvartil: HOMA-IR $\leq 2,64$
- 2. i 3. kvartil: HOMA-IR 2,64-5,58
- 4. kvartil: HOMA-IR $\geq 5,58$



Grafikon 52. Distribucija ispitanika na kvartile prema vrednostima HOMA-IR indeksa

Prosečan HOMA-IR u grupi gojazne dece i adolescenata u prvom kvartilu HOMA-IR indeksa (u daljem tekstu gojazni senzitivni na insulin – ISG) iznosio je $1,8 \pm 0,6$, a u grupi ispitanika u četvrtom kvartilu HOMA-IR indeksa (u daljem tekstu gojazni rezistentni na insulin – IRG) iznosio je $9,6 \pm 5,6$ (Tabela 64).

Tabela 64. HOMA-IR indeks u grupi gojaznih senzitivnih na insulin (ISG) i rezistentnih na insulin (IRG)

HOMA-IR	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
ISG	91	1,84	1,98	0,43	2,64	0,613
IRG	91	9,60	7,73	5,58	44,37	5,558
Ukupno	182	5,72	4,11	0,43	44,37	5,538

Kod gojazne dece i adolescenata u ISG grupi uočen je približno isti procenat ispitanika ženskog pola (60,4%) u odnosu na IRG grupu (64,8%), kao što je prikazano u tabeli 65. Diskretna razlika u distribuciji polova između grupa nije bila statistički značajna ($X^2=0,376$; $df=1$; $p=0,540$).

Tabela 65. Distribucija ispitanika prema polu u odnosu na senzitivnost na insulin

		Pol		Ukupno	
		Muški	Ženski		
Senzitivnost na insulin	ISG	n	36	55	91
		%	39,6%	60,4%	100,0%
	IRG	n	32	59	91
		%	35,2%	64,8%	100,0%
Ukupno	n	68	114	182	
	%	37,4%	62,6%	100,0%	

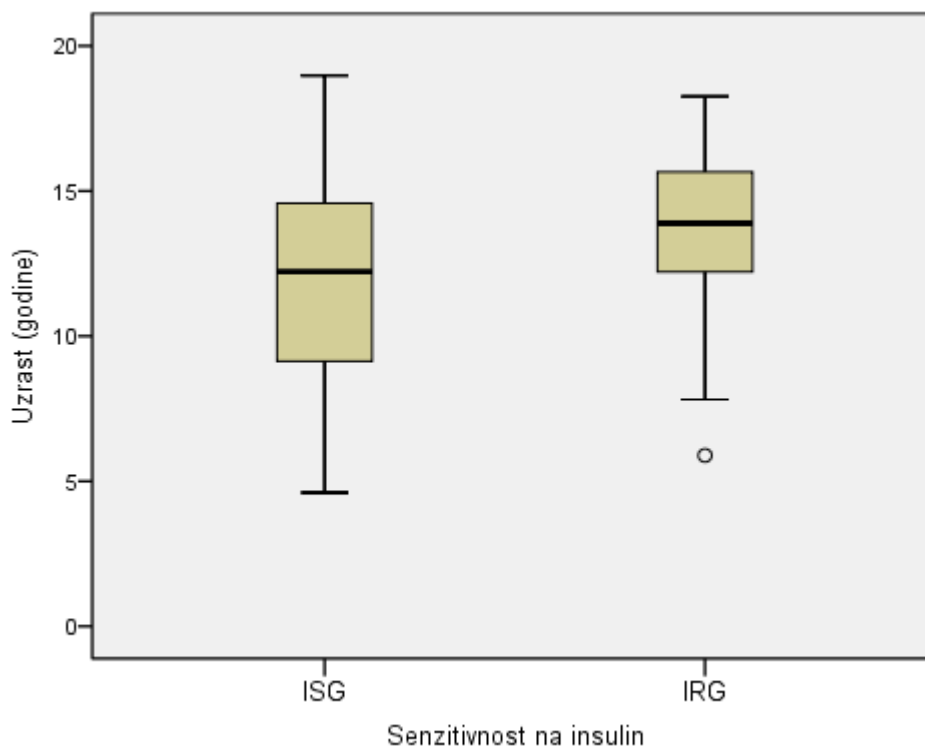
($X^2=0,376$; $df=1$; $p=0,540$)

Sa statistički visokom značajnošću je utvrđena razlika između ISG i IRG grupe ispitanika prema prosečnom uzrastu ispitanika ($Z=3,456$; $p=0,001$). Gojazna deca i adolescenti u ISG grupi bili su u proseku mlađi od ispitanika u IRG grupi (Tabela 66, Grafikon 53).

Tabela 66. Hronološki uzrast ispitanika u odnosu na senzitivnost na insulin

Uzrast (godine)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
ISG	91	12,05	12,22	4,61	18,98	3,59
IRG	91	13,87	13,89	5,89	18,26	2,57
Ukupno	182	12,96	13,53	4,61	18,98	3,25

($Z=3,456$; $p=0,001$)

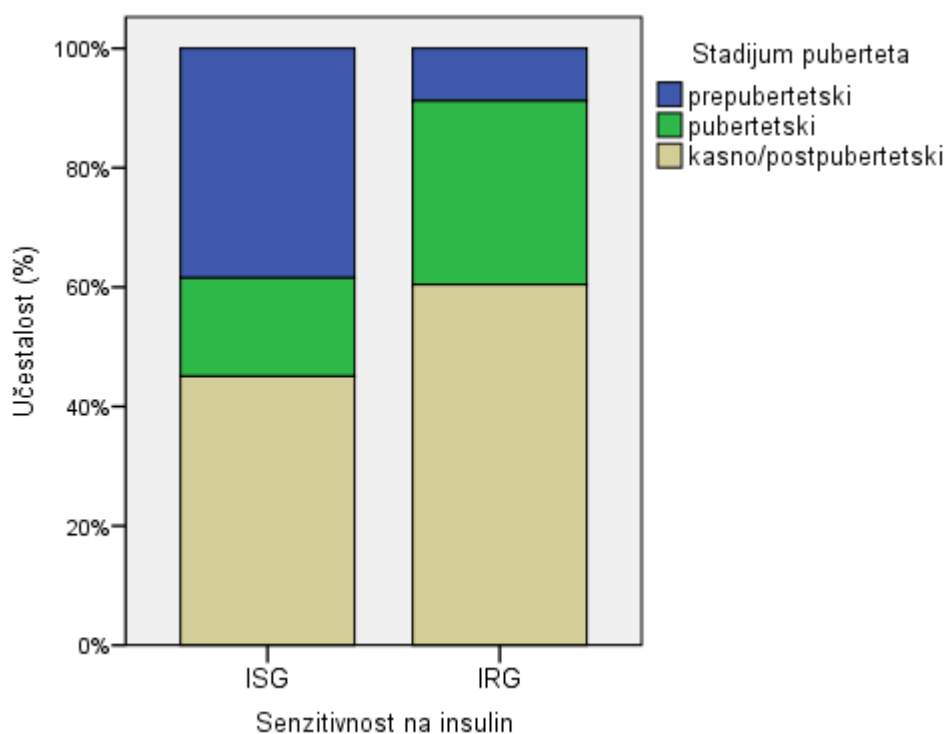
**Grafikon 53. Hronološki uzrast ispitanika u odnosu na senzitivnost na insulin**

Veći deo ISG ispitanika bio je u prepubertetskom stadijumu, a manji u pubertetskom i kasno/postpubertetskom stadijumu u odnosu na decu i adolescente iz IRG grupe (Tabela 67, Grafikon 54). Na osnovu rezultata Hi-kvadrat testa utvrđeno je da je ova razlika statistički visoko značajna ($X^2=13,529$; $df=1$; $p<0,001$).

Tabela 67. Distribucija ispitanika prema stadijumu pubertetskog razvoja u odnosu na senzitivnost na insulin

		Stadijum puberteta			Ukupno
		prepubertetski	pubertetski	kasno/postpubertetski	
Senzitivnost na insulin	ISG	n	35	15	41
		%	38,5%	16,5%	45,1%
	IRG	n	8	28	55
		%	8,8%	30,8%	60,4%
Ukupno	n	43	43	96	
	%	23,6%	23,6%	52,7%	

($X^2=13,529$; $df=1$; $p<0,001$)



Grafikon 54. Distribucija ispitanika prema stadijumu pubertetskog razvoja u odnosu na senzitivnost na insulin

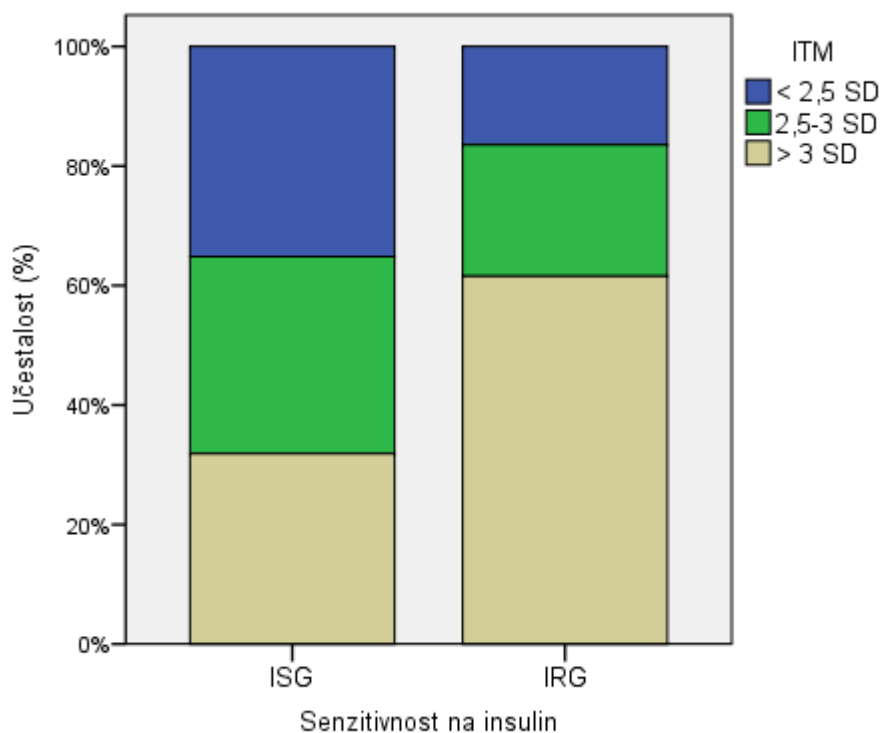
Uočena je statistički visoko značajna razlika između ISG i IRG grupe u distribuciji ispitanika prema stepenu gojaznosti ($X^2=15,519$; $df=1$; $p<0,001$). U

ISG grupi uočena je manja prevalencija ekstremne gojaznosti, a više ispitanika je imalo umerenu gojaznost sa ITM <2,5 SD u odnosu na IRG grupu (Tabela 68, Grafikon 55).

Tabela 68. Distribucija ispitanika prema stepenu gojaznosti u odnosu na senzitivnost na insulin

		ITM			Ukupno	
		<2,5 SD	2,5-3 SD	>3 SD		
Senzitivnost na insulin	ISG	n	32	30	29	91
		%	35,2%	33,0%	31,9%	100,0%
	IRG	n	15	20	56	91
		%	16,5%	22,0%	61,5%	100,0%
Ukupno	n	47	50	85	182	
	%	25,8%	27,5%	46,7%	100,0%	

($X^2=15,519$; $df=1$; $p<0,001$)



Grafikon 55. Distribucija ispitanika prema stepenu gojaznosti u odnosu na senzitivnost na insulin

Učestalost abdominalne gojaznosti u ISG grupi je iznosila 88,7%, dok je prevalencija abdominalne gojaznosti IRG ispitanika bila veća i iznosila je 95,3% (Tabela 69), ali uočena razlika u prevalenciji abdominalne gojaznosti nije bila statistički značajna ($X^2=1,382$; $df=1$; $p=0,290$).

Tabela 69. Distribucija ispitanika prema nalazu abdominalne gojaznosti u odnosu na senzitivnost na insulin

		Abdominalna gojaznost		Ukupno	
		Ne	Da		
Senzitivnost na insulin	ISG	n	6	47	53
		%	11,3%	88,7%	100,0%
	IRG	n	2	41	43
		%	4,7%	95,3%	100,0%
Ukupno	n	8	88	96	
	%	8,3%	91,7%	100,0%	

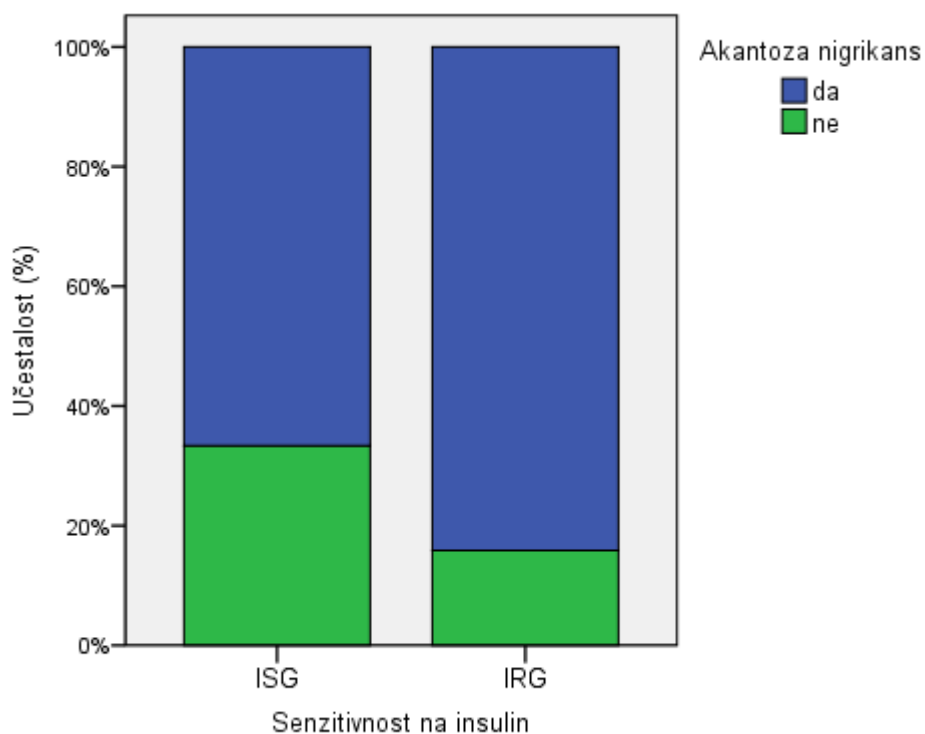
($X^2=1,382$; $df=1$; $p=0,290$)

Gojazna deca i adolescenti u ISG grupi imali su manju prevalenciju nalaza akantozne nigrikans u odnosu na ispitanike iz IRG grupe (Tabela 70, Grafikon 56). Utvrđena razlika po pitanju nalaza akantozne nigrikans u odnosu na senzitivnost na insulin bila je statistički značajna ($X^2=4,869$; $df=1$; $p=0,027$).

Tabela 70. Distribucija ispitanika prema nalazu akantozne nigrikans u odnosu na senzitivnost na insulin

		Akantozna nigrikans		Ukupno	
		Da	Ne		
Senzitivnost na insulin	ISG	n	36	18	54
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	IRG	n	53	10	63
		%	84,1%	15,9%	100,0%
Ukupno	n	89	28	117	
	%	76,1%	23,9%	100,0%	

($X^2=4,869$; $df=1$; $p=0,027$)



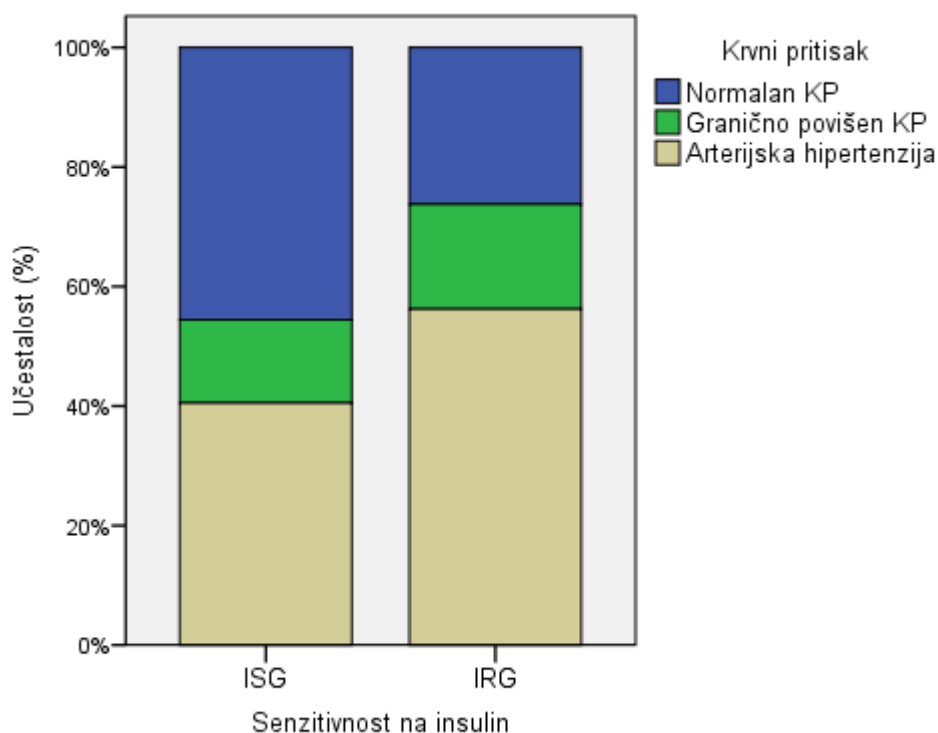
Grafikon 56. Distribucija ispitanika prema nalazu akantozne nigrikans u odnosu na senzitivnost na insulin

Sa statističkom značajnošću je utvrđeno da su gojazna deca i adolescenti u ISG grupi imali manju prevalenciju hipertenzije u odnosu na ispitanike iz IRG grupe, kao što je prikazano u tabeli 71 i grafikonu 57 ($X^2=5,872$; $df=1$; $p=0,015$).

Tabela 71. Distribucija ispitanika prema nalazu arterijske hipertenzije u odnosu na senzitivnost na insulin

		Krvni pritisak				
		Normalan	Granično povišen	Hipertenzija	Ukupno	
Senzitivnost na insulin	ISG	n	36	11	32	79
		%	45,6%	13,9%	40,5%	100,0%
	IRG	n	21	14	45	80
		%	26,3%	17,5%	56,3%	100,0%
Ukupno		n	57	25	77	159
		%	35,8%	15,7%	48,4%	100,0%

($X^2=5,872$; $df=1$; $p=0,015$)



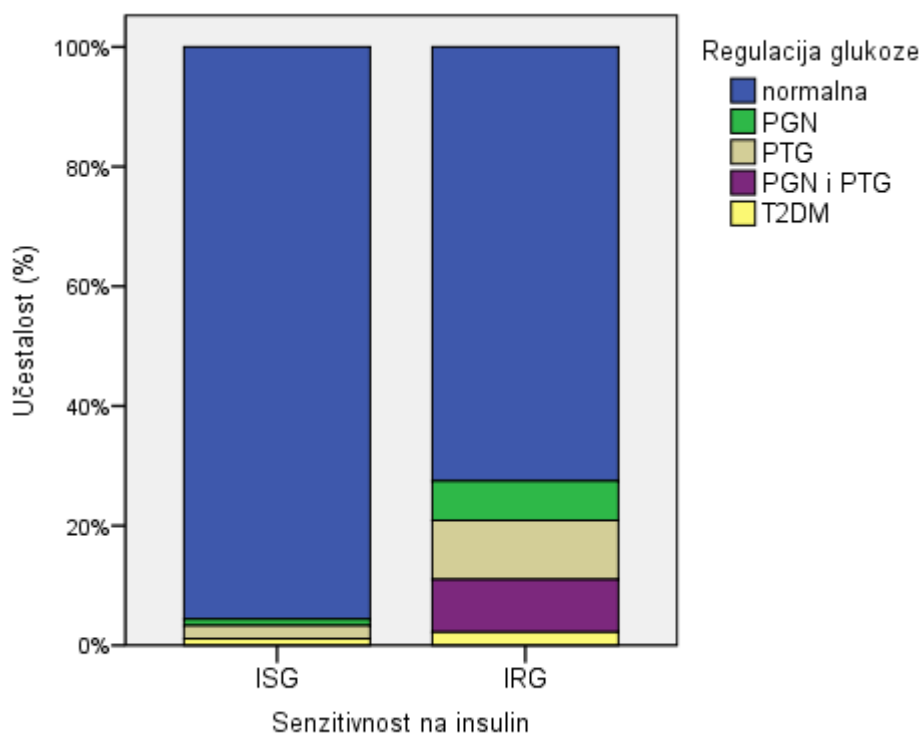
Grafikon 57. Distribucija ispitanika prema nalazu arterijske hipertenzije u odnosu na senzitivnost na insulin

Utvrđena je statistički visoko značajna razlika po pitanju prevalencije poremećaja na glukozu, odnosno povećane glikemije našte, poremećaja tolerancije na glukozu i tipa 2 dijabetesa melitusa ($X^2=19,242$; $df=4$; $p<0,001$), sa značajno manjom prevalencijom ovih poremećaja kod ISG ispitanika (Tabela 72, Grafikon 58).

Tabela 72. Distribucija ispitanika prema homeostazi glukoze u odnosu na senzitivnost na insulin

		Homeostaza glukoze						
		Normalna	PGN	PTG	PGN i PTG	T2DM	Ukupno	
Senzitivnost na insulin	ISG	n	87	1	2	0	1	91
		%	95,6%	1,1%	2,2%	0,0%	1,1%	100,0%
	IRG	n	66	6	9	8	2	91
		%	72,5%	6,6%	9,9%	8,8%	2,2%	100,0%
Ukupno		n	153	7	11	8	3	182
		%	84,1%	3,8%	6,0%	4,4%	1,6%	100,0%

($X^2=19,242$; $df=4$; $p<0,001$)



Grafikon 58. Distribucija ispitanika prema homeostazi glukoze u odnosu na senzitivnost na insulin

Deca i adolescenti u ISG grupi nisu se značajno razlikovali od ispitanika u IRG grupi po pitanju učestalosti nalaza povišenih vrednosti glikoziliranog hemoglobina A_{1c}, kao što je prikazano u tabeli 73 ($X^2=3,085$; $df=1$; $p=0,101$).

Tabela 73. Distribucija ispitanika prema vrednostima HbA_{1c} u odnosu na senzitivnost na insulin

		Nivo HbA _{1c}			Ukupno	
		Normalan	Granično povišen	Povišen		
Senzitivnost na insulin	ISG	n	30	9	41	
		%	73,2%	22,0%	4,9%	100,0%
	IRG	n	17	8	5	30
		%	56,7%	26,7%	16,7%	100,0%
Ukupno		n	47	17	7	71
		%	66,2%	23,9%	9,9%	100,0%

($X^2=3,085$; $df=1$; $p=0,101$)

Ispitanici u ISG grupi imali su značajno manju prevalenciju bazalne hiperinsulinemije u odnosu na ispitanike u IRG grupi (Tabela 74), a utvrđena razlika bila je statistički visoko značajna ($X^2=148,660$; $df=1$; $p<0,001$)..

Tabela 74. Distribucija ispitanika prema nalazu hiperinsulinemije u odnosu na senzitivnost na insulin

		Hiperinsulinemija		Ukupno	
		Ne	Da		
Senzitivnost na insulin	ISG	n	90	1	91
		%	98,9%	1,1%	100,0%
	IRG	n	8	83	91
		%	8,8%	91,2%	100,0%
Ukupno	n	98	84	182	
	%	53,8%	46,2%	100,0%	

($X^2=148,660$; $df=1$; $p<0,001$)

Ispitanici u ISG i IRG grupi nisu se značajno razlikovali po pitanju nalaza povišenog ukupnog holesterola, kao što je prikazano u tabeli 75 ($X^2=0,085$; $df=1$; $p=0,833$).

Tabela 75. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenog nivoa ukupnog holesterola u odnosu na senzitivnost na insulin

		Nivo ukupnog holesterola		Ukupno	
		Normalan	Povišen		
Senzitivnost na insulin	ISG	n	68	12	80
		%	85,0%	15,0%	100,0%
	IRG	n	70	14	84
		%	83,3%	16,7%	100,0%
Ukupno	n	138	26	164	
	%	84,1%	15,9%	100,0%	

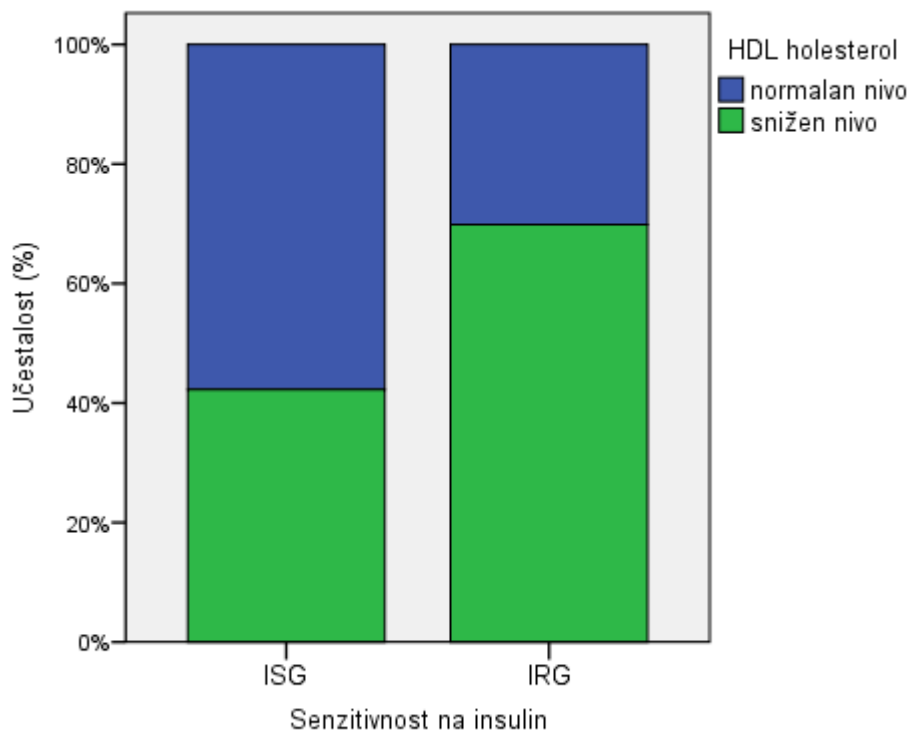
($X^2=0,085$; $df=1$; $p=0,833$)

Ispitanici u ISG grupi imali su manju učestalost nalaza sniženog HDL holesterola u odnosu na decu i adolescente u IRG grupi (Tabela 76, Grafikon 59). Utvrđena razlika po pitanju nalaza sniženog HDL holesterola bila je statistički visoko značajna ($X^2=10,274$; $df=1$; $p=0,001$).

Tabela 76. Distribucija ispitanika prema nalazu sniženog nivoa HDL holesterola u odnosu na senzitivnost na insulin

		Nivo HDL holesterola			Ukupno
			Normalan	Snižen	
Senzitivnost na insulin	ISG	n	41	30	71
		%	57,7%	42,3%	100,0%
	IRG	n	19	44	63
		%	30,2%	69,8%	100,0%
Ukupno		n	60	74	134
		%	44,8%	55,2%	100,0%

($X^2=10,274$; $df=1$; $p=0,001$)



Grafikon 59. Distribucija ispitanika prema nalazu sniženog nivoa HDL holesterola u odnosu na senzitivnost na insulin

Kod ispitanika u ISG grupi uočena je manja prevalencija povišenog LDL holesterola u odnosu na IRG grupu (Tabela 77), ali ova razlika nije bila statistički značajna ($X^2=2,161$; $df=1$; $p=0,142$).

Tabela 77. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenog nivoa LDL holesterola u odnosu na senzitivnost na insulin

		Nivo LDL holesterola		Ukupno	
		Normalan	Povišen		
Senzitivnost na insulin	ISG	n	57	9	66
		%	86,4%	13,6%	100,0%
	IRG	n	41	13	54
		%	75,9%	24,1%	100,0%
Ukupno	n	98	22	120	
	%	81,7%	18,3%	100,0%	

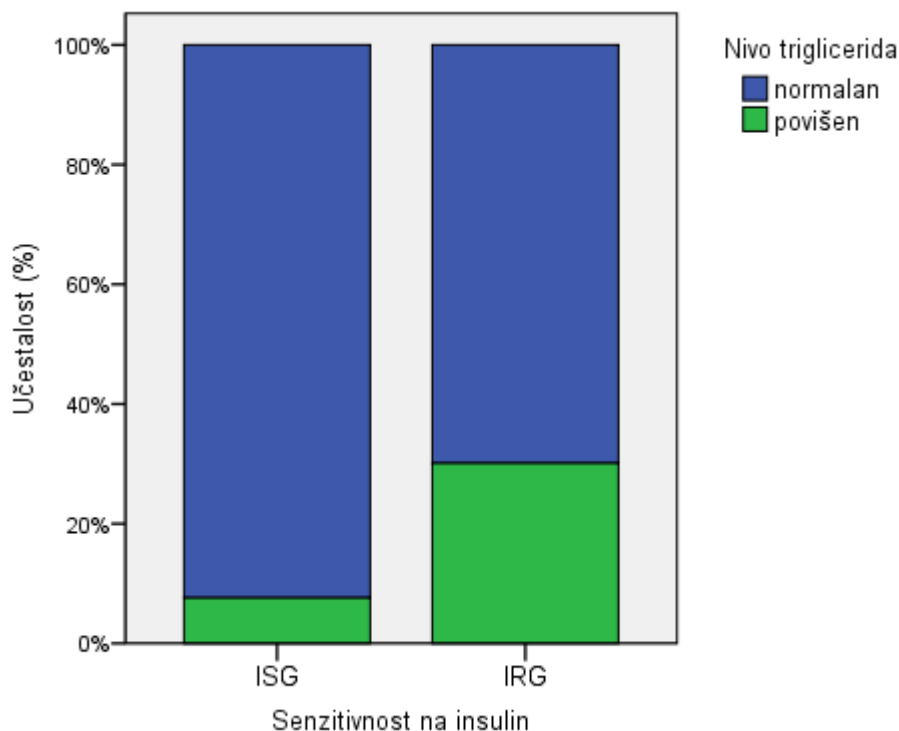
($X^2=2,161$; $df=1$; $p=0,142$)

Deca i adolescenti u ISG grupi imali su značajno manju učestalost nalaza hipertrigliceridemije u odnosu na decu i adolescente u IRG grupi (Tabela 78, Grafikon 60). Uočena razlika bila je statistički visoko značajna ($X^2=13,272$; $df=1$; $p<0,001$).

Tabela 78. Distribucija ispitanika prema nalazu hipertrigliceridemije u odnosu na senzitivnost na insulin

		Nivo triglicerida		Ukupno	
		Normalan	Povišen		
Senzitivnost na insulin	ISG	n	73	6	79
		%	92,4%	7,6%	100,0%
	IRG	n	58	25	83
		%	69,9%	30,1%	100,0%
Ukupno	n	131	31	162	
	%	80,9%	19,1%	100,0%	

($X^2=13,272$; $df=1$; $p<0,001$)



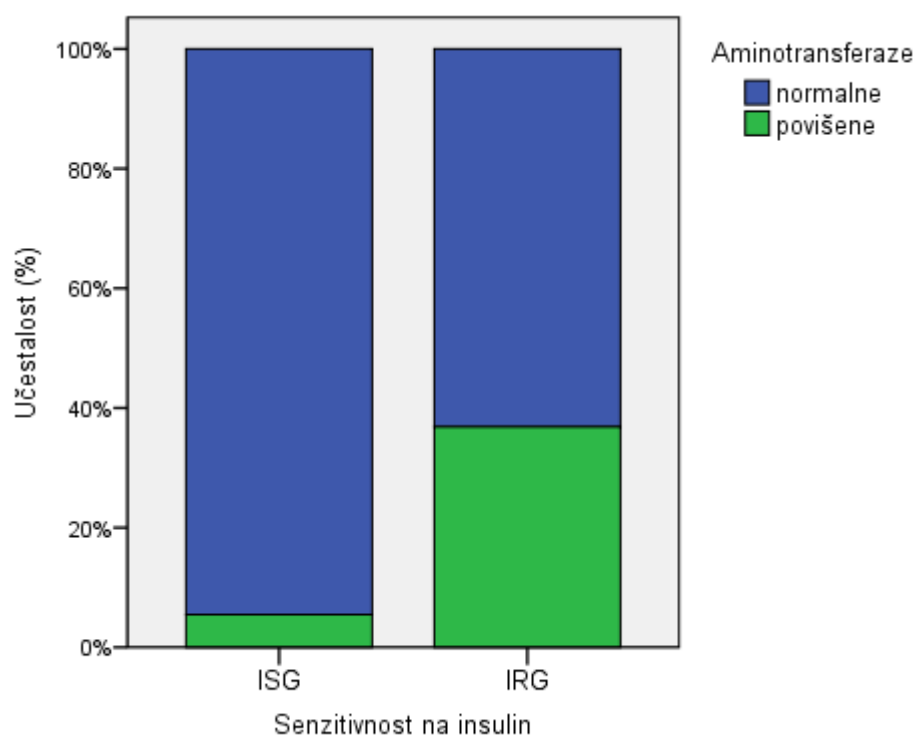
Grafikon 60. Distribucija ispitanika prema nalazu hipertrigliceridemije u odnosu na senzitivnost na insulin

Utvrđeno je da je razlika između ispitanika u ISG i IRG grupi po pitanju nalaza povišenih aminotransferaza statistički visoko značajna ($X^2=16,379$; $df=1$; $p<0,001$). Ispitanici u ISG grupi imali su značajno manju učestalost nalaza povišenih aminotransferaza u odnosu na decu i adolescente u IRG grupi (Tabela 79, Grafikon 61).

Tabela 79. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenih nivoa aminotransferaza u odnosu na senzitivnost na insulin

		Aminotransferaze		Ukupno	
		Normalne	Povišene		
Senzitivnost na insulin	ISG	n	52	3	55
		%	94,5%	5,5%	100,0%
	IRG	n	36	21	57
		%	63,2%	36,8%	100,0%
Ukupno		n	88	24	112
		%	78,6%	21,4%	100,0%

($X^2=16,379$; $df=1$; $p<0,001$)



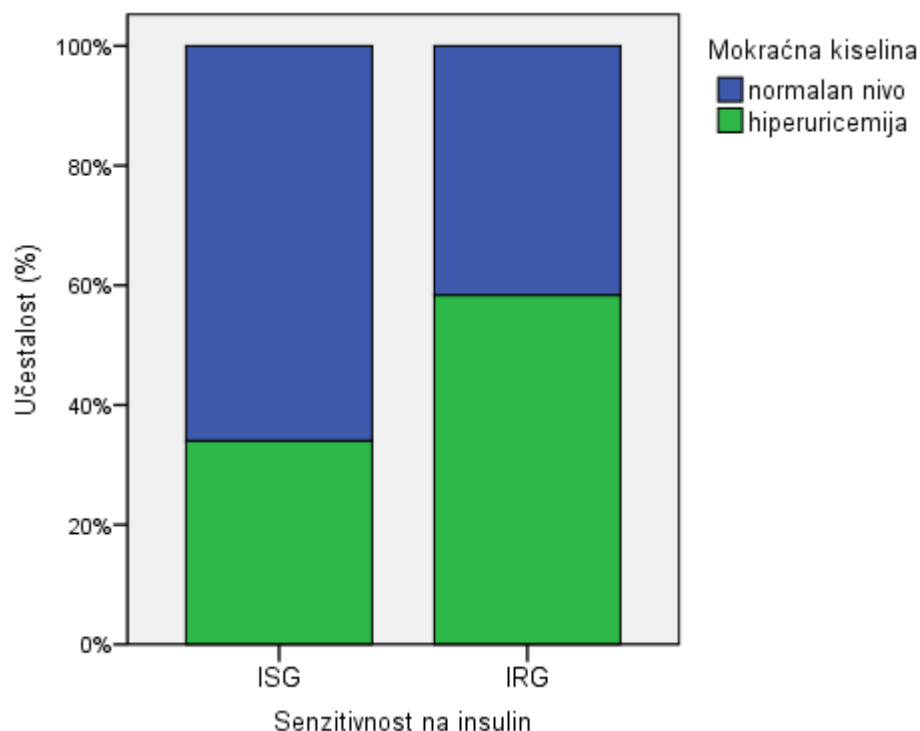
Grafikon 61. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenih nivoa aminotransferaza u odnosu na senzitivnost na insulin

Sa statističkom značajnošću je utvrđeno da su deca i adolescenti u ISG grupi imali manju učestalost hiperuricemije u odnosu na ispitanike u IRG grupi, kao što je prikazano u tabeli 80 i grafikonu 62 ($X^2=5,839$; $df=1$; $p=0,016$).

Tabela 80. Distribucija ispitanika prema nalazu hiperuricemije u odnosu na senzitivnost na insulin

		Hiperuricemija		Ukupno	
		Ne	Da		
Senzitivnost na insulin	ISG	n	33	17	50
		%	66,0%	34,0%	100,0%
	IRG	n	20	28	48
		%	41,7%	58,3%	100,0%
Ukupno		n	53	45	98
		%	54,1%	45,9%	100,0%

($X^2=5,839$; $df=1$; $p=0,016$)



Grafikon 62. Distribucija ispitanika prema nalazu hiperuricemije u odnosu na senzitivnost na insulin

U cilju poređenja sa rezultatima dobijenim korišćenjem kvartila HOMA-IR indeksa radi analize kliničkog i metaboličkog fenotipa gojazne dece sa i bez rezistencije na insulin, ispitanici su na isti način podeljeni prema vrednostima ISI (Matsuda) indeksa senzitivnosti na insulin. Zatim su ispitanici iz četvrtog kvartila sa najvišim vrednostima ISI poređeni sa ispitanicima iz prvog kvartila. Prosečan ISI u grupi gojazne dece i adolescenata u četvrtom kvartilu ISI indeksa (MISG) iznosio je $5,98 \pm 3,12$, a u grupi ispitanika u prvom kvartilu ISI indeksa (MIRG) iznosio je $1,19 \pm 0,32$ (Tabela 81).

Tabela 81. Vrednosti Matsuda indeksa senzitivnosti na insulin (ISI) u grupi gojaznih senzitivnih na insulin (MISG) i rezistentnih na insulin (MIRG)

ISI indeks	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
MIRG	90	1,19	1,26	0,43	1,65	0,322
MISG	90	5,98	5,10	3,77	24,66	3,119
Ukupno	180	3,58	2,71	0,43	24,66	3,264

Kod gojazne dece i adolescenata u MISG grupi bilo je manje ispitanika ženskog pola (53,3%) u odnosu na MIRG grupu (66,7%), kao što je prikazano u tabeli 82, ali ova razlika u distribuciji polova između grupa nije bila statistički značajna ($X^2=3,333$; $df=1$; $p=0,068$).

Tabela 82. Distribucija ispitanika prema polu u odnosu na senzitivnost na insulin

		Pol			
		Muški	Ženski	Ukupno	
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	30	60	90
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	MISG	n	42	48	90
		%	46,7%	53,3%	100,0%
Ukupno	n	72	108	180	
	%	40,0%	60,0%	100,0%	

($X^2=3,333$; $df=1$; $p=0,068$)

Utvrđeno je da postoji statistički visoko značajna razlika između MISG i MIRG grupe ispitanika prema prosečnom uzrastu ispitanika ($Z=-3,693$; $p<0,001$). Gojazna deca i adolescenti u MISG grupi bili su u proseku mlađi od ispitanika u MIRG grupi (Tabela 83).

Tabela 83. Hronološki uzrast ispitanika u odnosu na senzitivnost na insulin

Uzrast (godine)	n	Aritmetička sredina	Medijana	Minimum	Maksimum	SD
MIRG	90	13,82	13,98	5,89	18,26	2,66
MISG	90	11,82	12,24	4,61	18,98	3,63
Ukupno	180	12,82	13,33	4,61	18,98	3,33

($Z=-3,693$; $p<0,001$)

Veći deo MISG ispitanika bio je u prepubertetskom stadijumu, a manji u pubertetskom i kasno/postpubertetskom stadijumu u odnosu na decu i adolescente iz MIRG grupe (Tabela 84). Na osnovu rezultata Hi-kvadrat testa utvrđeno je da je da je ova razlika statistički visoko značajna ($X^2=16,435$; $df=1$; $p<0,001$).

Tabela 84. Distribucija ispitanika prema stadijumu pubertetskog razvoja u odnosu na senzitivnost na insulin

		Stadijum puberteta			Ukupno	
		prepubertetski	pubertetski	kasno/postpubertetski		
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	10	26	54	90
		%	11,1%	28,9%	60,0%	100,0%
	MISG	n	41	11	38	90
		%	45,6%	12,2%	42,2%	100,0%
Ukupno	n	51	37	92	180	
	%	28,3%	20,6%	51,1%	100,0%	

($X^2=16,435$; $df=1$; $p<0,001$)

Utvrđena je statistički značajna razlika između MISG i MIRG grupe u distribuciji ispitanika prema stepenu gojaznosti ($X^2=3,882$; $df=1$; $p=0,049$), sa manjom prevalencijom ekstremne gojaznosti MISG grupi, a većom umerene gojaznosti sa ITM $<2,5$ SD u odnosu na MIRG grupu (Tabela 85).

Tabela 85. Distribucija ispitanika prema stepenu gojaznosti u odnosu na senzitivnost na insulin

		ITM			Ukupno	
		$<2,5$ SD	2,5-3 SD	>3 SD		
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	19	22	49	90
		%	21,1%	24,4%	54,4%	100,0%
	MISG	n	28	26	36	90
		%	31,1%	28,9%	40,0%	100,0%
Ukupno	n	47	48	85	180	
	%	26,1%	26,7%	47,2%	100,0%	

($X^2=16,435$; $df=1$; $p<0,001$)

Učestalost abdominalne gojaznosti u MISG grupi je iznosila 88,0%, dok je prevalencija abdominalne gojaznosti MIRG ispitanika bila veća i iznosila je 95,7% (Tabela 86), ali ova razlika nije bila statistički značajna ($X^2=1,837$; $df=1$; $p=0,271$).

Tabela 86. Distribucija ispitanika prema nalazu abdominalne gojaznosti u odnosu na senzitivnost na insulin

		Abdominalna gojaznost		Ukupno	
		Ne	Da		
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	2	44	46
		%	4,3%	95,7%	100,0%
	MISG	n	6	44	50
		%	12,0%	88,0%	100,0%
Ukupno		n	8	88	96
		%	8,3%	91,7%	100,0%

($X^2=1,837$; $df=1$; $p=0,271$)

Sa statističkom značajnošću je utvrđeno da su gojazna deca i adolescenti u MISG grupi imali manju prevalenciju nalaza akantoze nigrikans u odnosu na ispitanike iz MIRG grupe, kao što je prikazano u tabeli 87 ($X^2=5,275$; $df=1$; $p=0,022$).

Tabela 87. Distribucija ispitanika prema nalazu akantoze nigrikans u odnosu na senzitivnost na insulin

		Akantoza nigrikans		Ukupno	
		Da	Ne		
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	55	9	64
		%	85,9%	14,1%	100,0%
	MISG	n	34	16	50
		%	68,0%	32,0%	100,0%
Ukupno		n	89	25	114
		%	78,1%	21,9%	100,0%

($X^2=5,275$; $df=1$; $p=0,022$)

Gojazna deca i adolescenti u MISG grupi imali su manju prevalenciju hipertenzije u odnosu na ispitanike iz MIRG grupe (Tabela 88). Uočena razlika bila je statistički značajna ($X^2=4,532$; $df=1$; $p=0,033$).

Tabela 88. Distribucija ispitanika prema nalazu arterijske hipertenzije u odnosu na senzitivnost na insulin

		Krvni pritisak				
		Normalan	Granično povišen	Hipertenzija	Ukupno	
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	20	12	47	79
		%	25,3%	15,2%	59,5%	100,0%
	MISG	n	31	14	34	79
		%	39,2%	17,7%	43,0%	100,0%
Ukupno	n	51	26	81	158	
	%	32,3%	16,5%	51,3%	100,0%	

($X^2=4,532$; $df=1$; $p=0,033$)

Utvrđena je znatno manja prevalencija poremećaja u regulaciji glukoze, odnosno povećane glikemije našte, poremećaja tolerancije na glukozu i tipa 2 dijabetesa melitusa, kod MISG ispitanika u odnosu na ispitanike iz MIRG grupe (Tabela 89), a uočena razlika bila je statistički visoko značajna ($X^2=17,733$; $df=4$; $p<0,001$).

Tabela 89. Distribucija ispitanika prema homeostazi glukoze u odnosu na senzitivnost na insulin

		Homeostaza glukoze					T2DM	Ukupno
		Normalna	PGN	PTG	PGN i PTG			
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	65	4	12	7	2	90
		%	72,2%	4,4%	13,3%	7,8%	2,2%	100,0%
	MISG	n	85	2	3	0	0	90
		%	94,4%	2,2%	3,3%	0,0%	0,0%	100,0%
Ukupno	n	150	6	15	7	2	180	
	%	83,3%	3,3%	8,3%	3,9%	1,1%	100,0%	

($X^2=17,733$; $df=4$; $p<0,001$)

Deca i adolescenti u MISG grupi nisu se značajno razlikovali od ispitanika u MIRG grupi po pitanju učestalosti nalaza povišenih vrednosti glikoziliranog hemoglobina A_{1c} (Tabela 90) ($X^2=0,924$; $df=1$; $p=0,387$).

Tabela 90. Distribucija ispitanika prema vrednostima HbA_{1c} u odnosu na senzitivnost na insulin

		Nivo HbA _{1c}			Ukupno	
		Normalan	Granično povišen	Povišen		
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	20	7	31	
		%	64,5%	22,6%	12,9%	100,0%
	MISG	n	31	8	3	42
		%	73,8%	19,0%	7,1%	100,0%
Ukupno		n	51	15	7	73
		%	69,9%	20,5%	9,6%	100,0%

($X^2=0,924$; $df=1$; $p=0,387$)

Utvrđena je statistički visoko značajna razlika po pitanju nalaza povišene insulinemije našte između MISG i MIRG ispitanika ($X^2=112,147$; $df=1$; $p<0,001$). Ispitanici u MISG grupi imali su značajno manju prevalenciju bazalne hiperinsulinemije u odnosu na ispitanike u MIRG grupi (Tabela 91).

Tabela 91. Distribucija ispitanika prema nalazu hiperinsulinemije u odnosu na senzitivnost na insulin

		Hiperinsulinemija			Ukupno
		Ne	Da		
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	11	79	90
		%	12,2%	87,8%	100,0%
	MISG	n	82	8	90
		%	91,1%	8,9%	100,0%
Ukupno		n	93	87	180
		%	51,7%	48,3%	100,0%

($X^2=112,147$; $df=1$; $p<0,001$)

Ispitanici u MISG i MIRG grupi nisu se značajno razlikovali po pitanju nalaza povišenog ukupnog holesterola, kao što je prikazano u tabeli 92 ($X^2=3,222$; $df=1$; $p=0,073$).

Tabela 92. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenog nivoa ukupnog holesterola u odnosu na senzitivnost na insulin

		Nivo ukupnog holesterola		Ukupno	
		Normalan	Povišen		
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	62	20	82
		%	75,6%	24,4%	100,0%
	MISG	n	71	11	82
		%	86,6%	13,4%	100,0%
Ukupno	n	133	31	164	
	%	81,1%	18,9%	100,0%	

($X^2=3,222$; $df=1$; $p=0,073$)

Ispitanici u MISG grupi imali su manju učestalost nalaza sniženog HDL holesterola u odnosu na decu i adolescente u MIRG grupi (Tabela 93). Utvrđena razlika po pitanju nalaza sniženog HDL holesterola bila je statistički visoko značajna ($X^2=9,231$; $df=1$; $p=0,002$).

Tabela 93. Distribucija ispitanika prema nalazu sniženog nivoa HDL holesterola u odnosu na senzitivnost na insulin

		Nivo HDL holesterola		Ukupno	
		Normalan	Snižen		
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	19	45	64
		%	29,7%	70,3%	100,0%
	MISG	n	40	32	72
		%	55,6%	44,4%	100,0%
Ukupno	n	59	77	136	
	%	43,4%	56,6%	100,0%	

($X^2=9,231$; $df=1$; $p=0,002$)

Sa statističkom značajnošću ($X^2=4,065$; $df=1$; $p=0,044$) uočeno je da su ispitanici u MISG grupi imali su manju učestalost nalaza povišenog LDL holesterola u odnosu na ispitanike u MIRG grupi, kao što je prikazano u tabeli 94.

Tabela 94. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenog nivoa LDL holesterola u odnosu na senzitivnost na insulin

		Nivo LDL holesterola		Ukupno	
		Normalan	Povišen		
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	39	17	56
		%	69,6%	30,4%	100,0%
	MISG	n	56	10	66
		%	84,8%	15,2%	100,0%
Ukupno	n	95	27	122	
	%	77,9%	22,1%	100,0%	

($X^2=4,065$; $df=1$; $p=0,044$)

Deca i adolescenti u MISG grupi imali su značajno manju učestalost hipertrigliceridemije u odnosu na decu i adolescente u MIRG grupi (Tabela 95). Utvrđena razlika po pitanju nalaza hipertrigliceridemije bila je statistički visoko značajna ($X^2=17,139$; $df=1$; $p<0,001$).

Tabela 95. Distribucija ispitanika prema nalazu hipertrigliceridemije u odnosu na senzitivnost na insulin

		Nivo triglicerida		Ukupno	
		Normalan	Povišen		
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	53	27	80
		%	66,3%	33,8%	100,0%
	MISG	n	75	6	81
		%	92,6%	7,4%	100,0%
Ukupno	n	128	33	161	
	%	79,5%	20,5%	100,0%	

($X^2=17,139$; $df=1$; $p<0,001$)

Utvrđena je statistički visoko značajna razlika između ispitanika u MISG i MIRG grupi po pitanju nalaza povišenih aminotransferaza ($X^2=13,123$; $df=1$; $p<0,001$). Ispitanici u MISG grupi imali su značajno manju učestalost povišenih aminotransferaza u odnosu na decu i adolescente u MIRG grupi (Tabela 96).

Tabela 96. Distribucija ispitanika prema nalazu povišenih nivoa aminotransferaza u odnosu na senzitivnost na insulin

		Aminotransferaze		Ukupno	
		Normalne	Povišene		
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	40	21	61
		%	65,6%	34,4%	100,0%
	MISG	n	58	5	63
		%	92,1%	7,9%	100,0%
Ukupno	n	98	26	124	
	%	79,0%	21,0%	100,0%	

($X^2=13,123$; $df=1$; $p<0,001$)

Deca i adolescenti u MISG grupi imali su manju učestalost hiperuricemije u odnosu na ispitanike u MIRG grupi (Tabela 97), ali ova razlika nije bila statistički značajna ($X^2=2,976$; $df=1$; $p=0,085$).

Tabela 97. Distribucija ispitanika prema nalazu hiperuricemije u odnosu na senzitivnost na insulin

		Hiperuricemija		Ukupno	
		Ne	Da		
Senzitivnost na insulin	MIRG	n	21	28	49
		%	42,9%	57,1%	100,0%
	MISG	n	34	23	57
		%	59,6%	40,4%	100,0%
Ukupno	n	55	51	106	
	%	51,9%	48,1%	100,0%	

($X^2=2,976$; $df=1$; $p=0,085$)

DISKUSIJA

5. Diskusija

5.1. Gojaznost u populaciji dece i adolescenata

Gojaznost u populaciji mladih predstavlja poremećaj zdravlja od izuzetnog epidemiološkog i kliničkog značaja, a trend povećanja prevalencije gojaznosti kod dece i adolescenata širom sveta ima karakteristike pandemije od izuzetnog javno zdravstvenog značaja (1, 11, 31). Tokom poslednje dve decenije u zemljama Evrope uočeno je trostruko povećanje prevalencije gojaznosti, sa godišnjim povećanjem prevalencije od čak 1% u nekim zemljama (1, 13, 20, 35). U Srbiji, prema rezultatima poslednjeg Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije u 2013. godini, čak 13,7% dece i adolescenata uzrasta 7-14 godina bilo je gojazno, što ukazuje na više nego trostruki porast prevalencije gojaznosti kod mladih u Srbiji tokom poslednjih 13 godina (12).

Našim istraživanjem ispitano je 411 gojazne dece i adolescenata uzrasta 4,6 do 18,9 godina, a prosečan uzrast ispitanika iznosio je $13,1 \pm 3,1$ godina. Imajući u vidu da je veliki broj ispitanika bio u uznapredovalim stadijumima gojaznosti i da su ispitanici zbog gojaznosti prvi put upućeni iz ustanove primarne zdravstvene zaštite, može se zaključiti da se kod većine ispitanika radilo o zakasnelom prepoznavanju gojaznosti ili odlaganju lečenja iz psiholoških ili kulturoloških razloga, što nije odlika samo naše sredine (147, 148). Imajući u vidu i činjenicu da je uspeh lečenja gojaznosti obrnuto proporcionalan uznapredovalosti, odnosno stepenu gojaznosti, kao i da se uzrast od 7 do 13 godina smatra najznačajnijim za prevenciju i lečenje, rano prepoznavanje i lečenje gojaznosti je nesumnjivo od presudnog značaja (4, 13). Iz navedenog se može zaključiti da je potrebno unaprediti nivo zdravstvene svesti u Srbiji po pitanju značaja ranog prepoznavanja i lečenja gojaznosti, u cilju zaustavljanja porasta prevalencije ovog poremećaja u populaciji mladih u Srbiji (13, 30).

Prema metodu istraživanja, sva ispitana deca i adolescenti imali su ITM ≥ 95 . percentila za odgovarajući uzrast i pol. Prosečan ITM ispitanika iznosio je $3,15 \pm 1,12$ SD, a u odnosu na stepen gojaznosti 27,3% ispitanika je bilo umereno gojazno

(ITM $\leq 2,5$ SD), 28,2% veoma gojazno (ITM 2,51-3,0 SD), a čak 44,5% ekstremno gojazno sa ITM >3 SD za odgovarajući uzrast i pol.

Izuzetno velika utvrđena prevalencija ekstremne gojaznosti kod ispitane dece i adolescenata najverovatnije nije pokazatelj distribucije različitih stepena ovog poremećaja u pedijatrijskoj populaciji u Srbiji, imajući u vidu da nalazi velikih populacionih istraživanja ukazuju da prevalencija ekstremne gojaznosti kod gojaznih mladih iznosi do 14% (149). Kako je u ispitivanoj grupi dece i adolescenata koji su zbog gojaznosti prvi put bili upućeni iz ustanove primarne zdravstvene zaštite utvrđena trostruko veća prevalencija ekstremne gojaznosti, može se zaključiti da je velika zastupljenost ovog stepena prekomerne uhranjenosti posledica činjenice da veliki broj umereno gojaznih mladih nije upućen radi ispitivanja u ustanovu gde je studija rađena. Moguće je da je jedan od uzroka navedenog stepen razvijenosti zdravstvene svesti u našoj sredini po pitanju prepoznavanja, kao i specifičnosti sistema primarne zdravstvene zaštite po pitanju ranog lečenja gojaznosti, što je rezultovalo nepravovremenim kliničkim ispitivanjem i lečenjem dece u uznapredovalim stadijumima.

Ovaj problem zakasnelog prepoznavanja, a samim tim i odloženog lečenja gojaznosti zabeležen je i u drugim zemljama, gde usled kulturoloških ili psiholoških karakteristika, određen broj porodica ne doživljava dete kao gojazno i ne prihvata mogućnost bilo kakvih zdravstvenih posledica gojaznosti kod deteta (147, 148). Nalazi više studija u SAD ukazuju da gojaznost ostaje neprepoznata u velikom broju slučajeva, prvenstveno kod dece predškolskog uzrasta, kao i da ispitivanje i lečenje koje je preduzeto u okviru primarne zdravstvene zaštite nije u skladu sa važećim preporukama kod čak 97% gojazne dece i adolescenata (13, 150-153).

Imajući u vidu da je uspeh lečenja obrnuto proporcionalan uznapredovalosti, odnosno stepenu gojaznosti, kao i da je kod velikog broja dece lečenje neuspešno, jasno je da ključnu ulogu imaju prevencija, rano prepoznavanje i lečenje (13). Borba protiv epidemije gojaznosti kod mladih u Srbiji nije od značaja samo za pedijatrijsku populaciju, već i za poboljšanje zdravlja narednih generacija odraslih u Srbiji (1, 4-7, 9).

Iz svega navedenog može se zaključiti da je radi prevencije i ranog otkrivanja gojaznosti u populaciji dece i adolescenata potrebno unaprediti nivo zdravstvene svesti i efektivnost rada u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Srbiji po ovom pitanju, što bi uz niz drugih javno zdravstvenih mera prevencije trebalo da rezultuje zaustavljanjem epidemije gojaznosti mladih u Srbiji (13, 30).

5.2. Metaboličke komplikacije gojaznosti u populaciji gojazne dece i adolescenata

5.2.1. Prevalencija dijabetesa melitusa tipa 2 i drugih poremećaja u regulaciji glukoze

Pandemija gojaznosti dovodi do povećanja rizika za nastanak velikog broja udruženih poremećaja zdravlja, odnosno komorbiditeta, a među najznačajnije spadaju tip 2 dijabetesa melitusa (T2DM) i drugi poremećaji u regulaciji glukoze, koji su se ranije otkrivali skoro isključivo kod odraslih osoba (1, 6, 13, 43, 44). Najznačajniji faktor rizika za razvoj T2DM u dečijem uzrastu je gojaznost, iako su etnička pripadnost i pozitivna porodična anamneza nesporni faktori rizika (13, 48, 66, 154, 155). U populaciji dece i adolescenata širom sveta uočeno je povećanje prevalencije T2DM uporedo sa porastom prevalencije gojaznosti u detinjstvu (43, 44). Rezultati pojedinih istraživanja iz SAD ukazuju na izuzetno povećanje prevalencije T2DM u populaciji dece i adolescenata, u meri da incidencija ovog tipa dijabetesa dostiže incidenciju tipa 1 dijabetesa melitusa. Iako izraženo u manjoj meri, rezultati istraživanja u drugim zemljama takođe ukazuju na nesumnjiv porast učestalosti ovog oboljenja u pedijatrijskoj populaciji (45-47, 49-52).

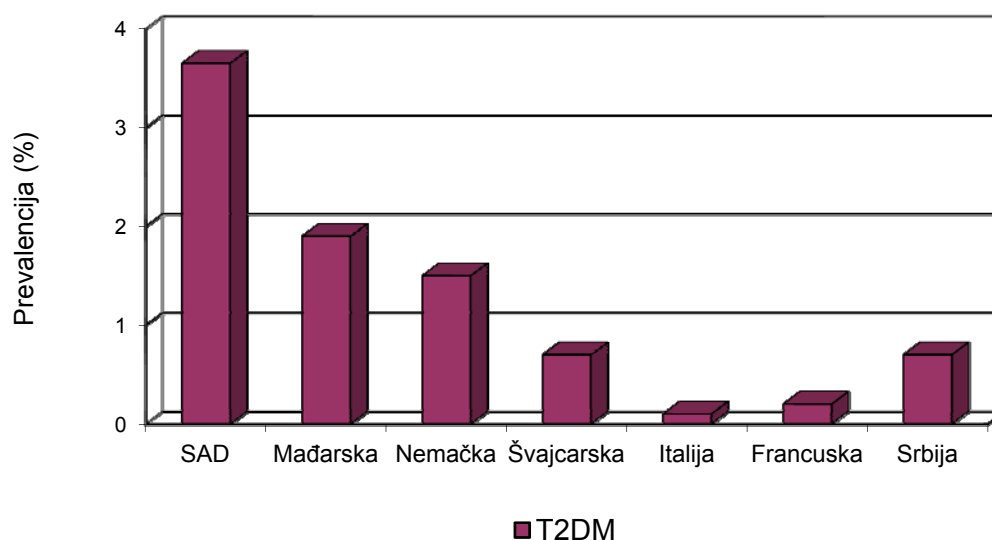
Prevalencija T2DM u populaciji dece i adolescenata u SAD značajno je veća u odnosu na utvrđenu učestalost ovog oboljenja kod dece i adolescenata u Evropi (53). Prema nalazima više istraživanja u SAD prevalencija T2DM kod gojazne dece i adolescenata iznosi 1,3-6%, a poremećaja tolerancije na glukozu 17-25% (62-64). Istraživanja učinjena u zemljama Evrope ukazuju da učestalost T2DM kod gojazne dece i adolescenata iznosi 0,1-1,9%, a poremećaja tolerancije na glukozu 4,5-17,3% (13, 31, 40, 59-61, 156, 157). Uočena razlika u prevalenciji T2DM u pedijatrijskoj populaciji Evrope u odnosu na SAD je velikim delom posledica činjenice da su određene etničke grupe u SAD u značajno većem riziku za ovo oboljenje u odnosu na ostatak pedijatrijske populacije (13, 48, 53, 66).

U našem istraživanju je dijagnoza T2DM, kao i drugih poremećaja u regulaciji glukoze, postavljena na osnovu rezultata testa oralnog opterećenja glukozom (OGTT). Iako prema važećim preporukama rezultat jednog testa oralnog opterećenja glukozom nije dovoljan da bi se sa sigurnošću postavila pouzdana dijagnoza dijabetesa melitusa kod bolesnika bez tegoba, svi ispitanici kod kojih je otkriven T2DM imali su više od jedne glikemije veće od 11,1 mmol/l tokom testa, a poznata je i velika pouzdanost OGTT po pitanju otkrivanja T2DM u subpopulaciji gojazne dece i adolescenata sa izuzetno malim varijacijama rezultata pri ponovnim ispitivanjima (60, 62, 134, 142, 158-160). U našem istraživanju OGTT je sproveden pod standardizovanim uslovima prema preporukama SZO, tako da se pouzdanost naših rezultata može smatrati tačnom kao i kod navedenih istraživanja (37, 62, 134).

Poremećaj u regulaciji glukoze otkriven je kod 15,1% ispitanika, dok je preostalih 84,9% imalo normalnu regulaciju glukoze. Među ispitanicima sa poremećajem u regulaciji glukoze 3,9% imalo je izolovanu povećanu glikemiju našte, 7,6% izolovan poremećaj tolerancije na glukozu, 2,9% je imalo oba poremećaja istovremeno, a kod tri ispitanika (0,7%) otkriven je T2DM. Ispitanici s otkrivenim T2DM bili su uzrasta 11,2 do 17,3 godina, svi su imali obim struka veći od 90. percentila za odgovarajući uzrast i pol i ispunjavali su kriterijume Internacionalne federacije za dijabetes za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma (68).

Prema navedenim rezultatima našeg istraživanja, prevalencija T2DM kod gojazne dece i adolescenata u Srbiji može se porediti sa prevalencijom ovog poremećaja zdravlja kod gojaznih mladih u Švajcarskoj, veća je od prevalencije u određenim zemljama Evrope, poput Francuske i Italije, a više nego dvostruko manja od prevalencije u Nemačkoj i Mađarskoj, kao što je prikazano u grafikonu 63 (13, 40, 59-61, 157). Na osnovu naših rezultata i rezultata navedenih istraživanja, može se reći da učestalost T2DM kod gojazne dece i adolescenata u Evropi iznosi manje od 2%, dok je prevalencija T2DM u toj subpopulaciji u SAD i do 9 puta veća u odnosu na utvrđenu učestalost ovog poremećaja zdravlja u Srbiji (62-64). Velika razlika u prevalenciji T2DM u toj podgrupi mladih u Srbiji u odnosu na SAD je najverovatnije posledica različitog etničkog sastava i posledično

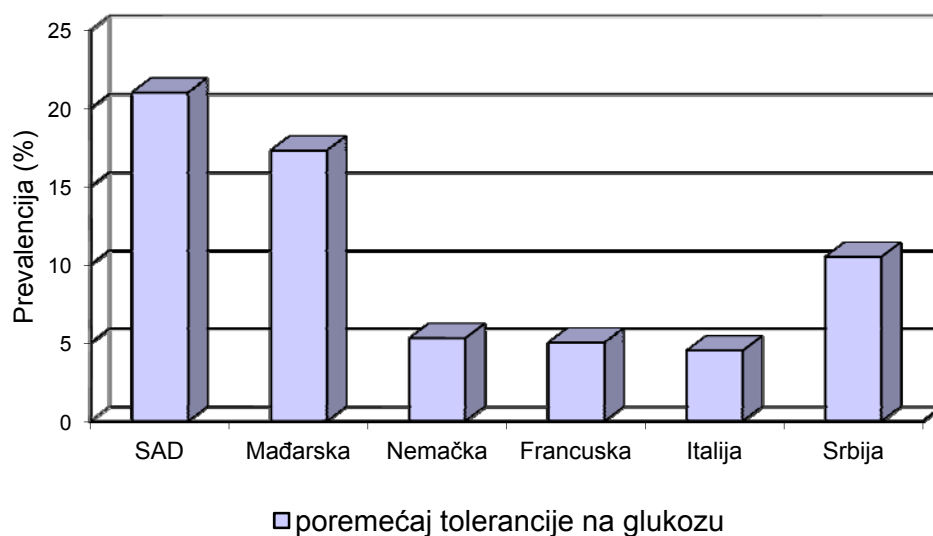
većeg rizika za obolevanje od T2DM u SAD u odnosu na Evropu (13). Ipak, na osnovu prikazanih rezultata može se zaključiti da su deca u Srbiji u riziku za T2DM i da ovaj do skoro isključivo adultni oblik dijabetesa danas predstavlja ozbiljnu komplikaciju gojaznosti kod mladih u Srbiji (Grafikon 63).



Grafikon 63. Prevalencija dijabetesa melitusa tipa 2 kod gojazne dece i adolescenata

Pored T2DM, čija je utvrđena prevalencija u skladu sa nalazima istraživanja u drugim zemljama u regionu, naši rezultati ukazuju na značajnu učestalost drugih poremećaja u regulaciji glukoze, odnosno povećane glikemije naše i poremećaja tolerancije na glukozu. Učestalost poremećaja tolerancije na glukozu kod gojazne dece i adolescenata u Srbiji manja je od prevalencije ovog poremećaja kod gojaznih mladih u Mađarskoj, ali je dvostruko veća u odnosu na prevalenciju uočenu u Nemačkoj, Francuskoj i Italiji, kao što je prikazano u grafikonu 64 (13, 40, 59-61). Iako bi se moglo pretpostaviti da je ovako velika prevalencija poremećaja u regulaciji glukoze delom posledica činjenice da je skoro polovina ispitane dece i adolescenata u našem istraživanju bila ekstremno gojazna, u našem istraživanju nije utvrđena povezanost stepena gojaznosti sa prevalencijom poremećaja u regulaciji glukoze. Samo po sebi, velika učestalost navedenih

poremećaja nesporno ukazuje na veliki javno zdravstveni značaj epidemije gojaznosti mladih u Srbiji. Prevalencija poremećaja tolerancije na glukozu kod gojaznih mladih u SAD jeste veća u odnosu na utvrđenu učestalost ovog poremećaja u Srbiji, što se može objasniti drugačijim etničkim sastavom, ali ova razlika nije ni približno toliko izražena kao za T2DM, kao što se može videti u grafikonu 64 (62-64).



Grafikon 64. Prevalencija poremećaja tolerancije na glukozu kod gojazne dece i adolescenata

Povišene vrednosti hemoglobina A_{1c} utvrđene su kod 7,5% ispitane dece i adolescenata, a 28,1% ispitanika imalo je granično povišene vrednosti glikoziliranog hemoglobina prema graničnim vrednostima Američke asocijacije za dijabetes (65). Imajući u vidu da su poremećaji u regulaciji glukoze otkriveni testom oralnog opterećenja glukozom kod ukupno 15,1% ispitane gojazne dece i adolescenata, a da je otkriven dvostruko veći procenat ispitanika (35,6%) koji su imali nivo hemoglobina A_{1c} veći od normalnog, postavlja se pitanje da li je prevalencija poremećaja u homeostazi glukoze ispitanika veća nego što je prema metodu istraživanja moglo biti zaključeno na osnovu rezultata jednog testa oralnog opterećenja glukozom. U skladu sa najnovijim preporukama, neophodno je

nastavljanje zdravstvenog nadzora kod gojazne dece i adolescenata sa povišenim vrednostima glikoziliranog hemoglobina A_{1c} kod kojih je rezultat OGTT bio normalan, kao i ponovno ispitivanje ove dece i adolescenata, uključujući ponavljanje OGTT, a zbog moguće progresije u neki od poremećaja u regulaciji glukoze (65, 142).

Značajan rezultat našeg istraživanja predstavlja i činjenica da je distribucija prevalencije T2DM i drugih poremećaja u regulaciji glukoze bila skoro jednaka u grupama ispitanika s različitim stepenom gojaznosti. Visoka prevalencija poremećaja u regulaciji glukoze ukazuje na potrebu za procenom homeostaze glukoze testom oralnog opterećenja glukozom kod sve, a ne samo ekstremno gojazne dece i adolescenata. Takođe, imajući u vidu da su svi ispitanici sa T2DM imali metabolički sindrom, može se zaključiti da kod sve gojazne dece sa metaboličkim sindromom treba obavezno učiniti OGTT, uz nastavljanje zdravstvenog nadzora i periodičnu reevaluaciju homeostaze glukoze.

5.2.2. Učestalost dislipidemije i drugih komponenti metaboličkog sindroma

Udruženost poznatih faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja i T2DM, odnosno abdominalne gojaznosti, rezistencije na insulin, poremećaja u regulaciji glukoze, dislipidemije i hipertenzije poznata je još od prošlog veka, a tokom poslednjih deset godina su od strane IDF utvrđeni usaglašeni kriterijumi za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma u odraslom uzrastu, a zatim i u populaciji dece i adolescenata (40, 41, 67, 68). Skoro trećina populacije odraslih ima metabolički sindrom, zbog čega su u dvostruko većem riziku za smrt od kardiovaskularnih oboljenja i pet puta većem riziku za oboljevanje od T2DM (41, 42, 68-70). Imajući u vidu da su kardiovaskularna oboljenja vodeći uzrok smrti u svetu, kao i da je očekivani životni vek osoba sa T2DM u odnosu na odrasle koji nemaju ovaj tip dijabetesa za 13 godina kraći, jasan je značaj otkrivanja osoba sa metaboličkim sindromom (9, 71).

Uporedo sa pandemijom gojaznosti mladih, u pedijatrijskoj populaciji uočen je porast učestalosti metaboličkog sindroma (41, 70). Rezultati istraživanja u SAD ukazuju na to da je kod gojazne dece i adolescenata prevalencija faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja u sklopu metaboličkog sindroma direktno proporcionalna stepenu prekomerne uhranjenosti (73). U populaciji predgojazne dece i adolescenata 19% ima dva ili više faktora rizika, dok čak 39% gojazne dece i adolescenata ima dva ili više faktora rizika (6).

Prevalencija metaboličkog sindroma kod gojazne dece se, kao i prevalencija T2DM, širom sveta razlikuje u zavisnosti od etničkog sastava populacije, sa većom prevalencijom u etničkim podgrupama meksičkog i azijskog porekla (42, 67, 74, 75). U Americi ukupna prevalencija metaboličkog sindroma u populaciji dece i adolescenata u SAD iznosi 4,5%, skoro trećina gojaznih adolescenata ima metabolički sindrom, a u Kini je prevalencija ovog sindroma u toj subpopulaciji 35,2% (70, 76, 161). Treba imati na umu da je poređenje prevalencije metaboličkog sindroma kod mladih do skoro bilo značajno otežano činjenicom da su korišćene veoma različite definicije tog sindroma. Značajne razlike u korišćenim

kriterijumima su rezultovale velikim varijacijama u utvrđenoj prevalenciji metaboličkog sindroma u istom populacionom uzorku (162, 163). Posledica upotrebe različitih definicija bila je nemogućnost pouzdanog poređenja prevalencije ovog poremećaja zdravlja između populacija gojaznih mladih različitih zemalja, a kako bi se ovaj problem prevazišao Internacionalna federacija za dijabetes je utvrdila usaglašene kriterijume za dijagnozu metaboličkog sindroma koji omogućavaju otkrivanje ovog sindroma u uzrastu od 10 i više godina (68).

Većina podataka na osnovu kojih možemo porediti prevalenciju metaboličkog sindroma mladih utvrđenu prema usaglašenoj IDF definiciji zasniva se na istraživanjima u subpopulaciji gojazne dece i adolescenata. Na osnovu dostupnih podataka može se zaključiti da se prevalencija ovog sindroma značajno razlikuje u zemljama Evrope i da iznosi od 8,9% u Portugalu, 18,6% u Holandiji, 23,3% u Italiji, 37% u Češkoj do čak 40,4% kod gojaznih mladih u Nemačkoj (75, 77-80, 162-166). Za razliku od prevalencije T2DM, po pitanju prevalencije metaboličkog sindroma kod gojazne dece i adolescenata vidimo u nekim zemljama čak i suprotan odnos, odnosno veću učestalost ovog poremećaja u Češkoj i Nemačkoj u odnosu na SAD. Ovakav nalaz može se delimično objasniti činjenicom da su za razliku od populacionih istraživanja u SAD, istraživanja u Evropi učinjena u grupama gojazne dece i adolescenata u kojima je bila velika zastupljenost težih stepena gojaznosti. Ipak, nesumnjivo je da iako je učestalost metaboličkog sindroma kod gojaznih mladih u većem broju zemalja Evrope manja od prevalencije u SAD i zemljama Azije, ova razlika nije ni približno toliko izražena kao za T2DM.

I pored navedenih razlika, nesporno je da je učestalost ovog sindroma kod gojazne dece i adolescenata kako u Evropi, tako i u drugim delovima sveta velika, a samim time od izuzetnog javno zdravstvenog značaja ne samo za pedijatrijsku populaciju, već i za narednu generaciju odraslih (9, 67, 72). Naime, rezultati istraživanja ukazuju da metabolički sindrom predstavlja značajan faktor rizika za aterosklerozu u dečijem uzrastu (5, 7). Takođe je utvrđeno da postojanje poremećaja iz sklopa metaboličkog sindroma kod gojaznih mladih povećava incidenciju smrti izazvane kardiovaskularnim oboljenjima u adultnom dobu (4, 7). Iz navedenih podataka, kao i iz činjenice da u proseku svako četvrto gojazno dete u Evropi ima metabolički sindrom, može se zaključiti da je od izuzetnog javno

zdravstvenog značaja rano prepoznavanje dece koja imaju faktore rizika radi preduzimanja intenzivnih terapijskih mera (72).

Imajući u vidu da se kliničke i metaboličke odlike kojima se definiše metabolički sindrom menjaju u skladu sa telesnim rastom i razvojem, kod dece i adolescenata nije moguće primeniti istu definiciju metaboličkog sindroma kao kod odraslih (72, 81). U skladu sa navedenim odlikama pedijatrijske populacije, Internacionalna federacija za dijabetes utvrdila je kriterijume koji omogućavaju postavljanje dijagnoze ovog sindroma u uzrastu od 10 i više godina (68). Prema usaglašenim kriterijumima, za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma neophodan uslov je nalaz abdominalne gojaznosti definisane obimom struka ≥ 90 . percentila za odgovarajući pol i uzrast ili većim od granične vrednosti obima struka za odrasle (OS ≥ 94 cm za muškarce i OS ≥ 80 cm za žene). Pored nalaza abdominalne gojaznosti, za dijagnozu metaboličkog sindroma potrebno je da dete ili adolescent ima još dve ili više drugih komponenti sindroma (visok nivo triglicerida, nizak nivo HDL holesterola, visok krvni pritisak i poremećaj u regulaciji glukoze). Za decu uzrasta 10-16 godina ovi kriterijumi su: nivo triglicerida $\geq 1,7$ mmol/l, nivo HDL holesterola $< 1,03$ mmol/l, sistolni krvni pritisak ≥ 130 mmHg ili dijastolni krvni pritisak ≥ 85 mmHg i povećana glikemija našte ili T2DM. Kod dece uzrasta 16 i više godina primenjuju se kriterijumi za odrasle: nivo triglicerida $\geq 1,7$ mmol/l, nivo HDL holesterola kod dečaka $< 1,03$ mmol/l, a kod devojčica $< 1,29$ mmol/l, sistolni krvni pritisak ≥ 130 mmHg ili dijastolni krvni pritisak ≥ 85 mmHg i povećana glikemija našte ili T2DM. Kod dece mlađe od 10 godina, koja imaju jedan ili više navedenih poremećaja, iako se ne preporučuje postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma, savetuje se redukcija telesne mase. Pored usklađenosti podataka o prevalenciji metaboličkog sindroma u različitim zemljama, od usaglašenih IDF kriterijuma se očekuje da svojom jednostavnošću u svakodnevnoj kliničkoj praksi doprinesu ranijem otkrivanju i lečenju dece i adolescenata koji su u povećanom riziku za kardiovaskularna oboljenja i T2DM (68, 72).

Imajući u vidu da je primarni cilj našeg istraživanja bilo utvrđivanje zasebne prevalencije metaboličkih komplikacija gojaznosti, u okviru našeg ispitivanja utvrđena je prevalencija svih pojedinačnih komponenti metaboličkog sindroma,

kao i drugih faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja kod gojazne dece i adolescenata. Prevalencija arterijske hipertenzije i granično povišenog krvnog pritiska u ovom istraživanju određivana je na osnovu važećih Smernica za prevenciju, dijagnozu i terapiju visokog krvnog pritiska, a učestalost drugih faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja u sklopu metaboličkog sindroma određivana je na osnovu kriterijuma za dijagnozu metaboličkog sindroma kod dece i adolescenata Internacionalne federacije za dijabetes (68, 133).

Prema rezultatima našeg istraživanja, 58,1% ispitane dece i adolescenata imalo je niske koncentracije HDL holesterola. Iako je utvrđena učestalost nalaza sniženog HDL holesterola bila najveća kod ekstremno gojazne dece (60%), nije utvrđena statistički značajna razlika u prevalenciji ovog poremećaja u odnosu na stepen gojaznosti. Velika prevalencija ove metaboličke komplikacije gojaznosti kod dece i adolescenata zabeležena je u više istraživanja (67, 70, 161, 167). U zemljama Evrope do 65% gojazne dece i adolescenata ima snižene koncentracije HDL holesterola (168, 169). Velika učestalost ovog poremećaja čak i kod umereno gojaznih ispitanika u skladu je s rezultatima drugih istraživanja koji ukazuju da je nalaz niske koncentracije HDL holesterola zajedno s abdominalnom gojaznošću najčešća komponenta metaboličkog sindroma ne samo u subpopulaciji gojazne dece i adolescenata, već u celokupnoj pedijatrijskoj populaciji (67, 70, 161).

Hipertrigliceridemija je utvrđena kod 21,3% ispitanika sa statistički visoko značajnom povezanošću sa stepenom gojaznosti, odnosno najmanjom prevalencijom kod umereno (11,1%) a najvećom kod ekstremno gojaznih ispitanika (27,7%). Ovaj nalaz našeg istraživanja je u skladu nalazima više istraživanja kod gojazne dece i adolescenata u Evropi, prema kojima učestalost ovog poremećaja iznosi do 20%, dok je kod gojaznih mladih u SAD i Aziji dvostruko veća (59, 67, 90, 167, 170, 171). Jedan od razloga za razlike u prevalenciji hipertrigliceridemije je verovatno činjenica da u okviru određenih etničkih subpopulacija koje su zastupljenije u SAD postoji veća sklonost ka poremećajima obuhvaćenih definicijom metaboličkog sindroma (42, 67, 74, 75). Povezanost veće prevalencije hipertrigliceridemije sa stepenom gojaznosti izražena je u najvećoj meri kada postoji udružena abdominalna gojaznost koju su imala sva ispitana ekstremno gojazna deca i adolescenti (172).

Pored velike učestalosti navedenih poremećaja lipida kao komponenti metaboličkog sindroma, utvrđeno je da je 16% ispitanе gojazne dece i adolescenata imalo povećanu koncentraciju ukupnog holesterola, a 20,2% povećanu koncentraciju LDL holesterola. Povećani nivoi ukupnog i LDL holesterola, iako nisu poremećaji koji se ubrajaju u kriterijume za dijagnozu metaboličkog sindroma, kod gojazne dece i adolescenata predstavljaju nezavisne faktore rizika za kardiovaskularna oboljenja u adultnom dobu (13, 88). Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa nalazima više istraživanja iz Evrope i drugih delova sveta koji ukazuju da prevalencija ovih faktora rizika kod gojazne dece i adolescenata iznosi 14-27% za povećanu koncentraciju ukupnog holesterola i 16-30% za povećanu koncentraciju LDL holesterola (59, 89-92).

Abdominalnu gojaznost, kao neophodan uslov za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma u populaciji dece i adolescenata i samostalan faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja, imalo je 94,6% ispitanе dece i adolescenata. Uočena je statistički visoko značajna povezanost prevalencije ovog poremećaja sa stepenom gojaznosti, tako da je u grupi ekstremno gojazne dece iznosila 100%. Prevalencija abdominalne gojaznosti kao indirektnog pokazatelja količine visceralne masti na osnovu rezultata više istraživanja kod gojazne dece i adolescenata širom sveta iznosi 62-98% (67, 70, 167, 173-175). U Evropi prevalencija ovog faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja kod gojaznih mladih iznosi 78-97,9%, a uočena je značajna povezanost veće prevalencije sa većim stepenom gojaznosti (173, 175). Imajući u vidu da ova komponenta metaboličkog sindroma predstavlja samostalan faktor rizika za rezistenciju na insulin, dislipidemiju, hipertenziju i kardiovaskularna oboljenja u odraslom uzrastu, velika prevalencija abdominalne gojaznosti u našem istraživanju ukazuje na potrebu za ranijim otkrivanjem i lečenjem gojaznosti mladih u Srbiji (68, 82).

Arterijska hipertenzija je otkrivena kod 46,5% ispitanika, dok je 17,3% imalo granične vrednosti krvnog pritiska. Sa statističkom značajnošću je utvrđena povezanost stepena gojaznosti sa prevalencijom hipertenzije, koja je kod umereno gojaznih iznosila 33%, a kod ekstremno gojaznih čak 58,2%. Povišen krvni pritisak predstavlja čest komorbiditet gojaznosti u dečijem uzrastu, a prevalencija hipertenzije u populaciji gojazne dece i adolescenata iznosi 35-76% (176, 177). U

Evropi učestalost ove komponente metaboličkog sindroma kod gojaznih mladih iznosi 35,4-56%, sa većom prevalencijom kod ekstremno gojaznih (157, 169, 175). Imajući u vidu da se kod približno 50% gojazne dece prepubertetskog uzrasta arterijska hipertenzija ne otkrije ako se ne učini 24 časovni Holter monitoring krvnog pritiska koji nije bio deo našeg istraživanja, može se pretpostaviti da je prevalencija ovog poremećaja kod gojaznih mladih u Srbiji veća nego što je utvrđeno ovom studijom (6, 13, 68, 133, 157). Na osnovu svega navedenog može se zaključiti da arterijska hipertenzija predstavlja čestu komplikaciju gojaznosti kod mladih u Srbiji i da je potrebno redovno merenje krvnog pritiska kod sve gojazne dece uz 24 časovni Holter monitoring krvnog pritiska kod gojazne dece prepubertetskog uzrasta i sve ekstremno gojazne dece.

5.2.3. Učestalost hiperinsulinemije i rezistencije na insulin

Od prvih definicija metaboličkog sindroma smatra se da centralnu ulogu u grupisanju faktora rizika i nastanku sindroma, pored gojaznosti, ima rezistencija na insulin sa posledičnom hiperinsulinemijom (40, 67, 178). Takođe, nalazi istraživanja kod gojazne dece i adolescenata ukazuju da smanjena senzitivnost na insulin i gojaznost zajedno doprinose nastanku metaboličkog sindroma (68, 82). Iako je jedna od najznačajnijih komponenti, rezistencija na insulin se ne ubraja u kriterijume za dijagnozu metaboličkog sindroma Internacionalne federacije za dijabetes (68). Glavni razlog je činjenica da njeno određivanje nije pogodno za svakodnevnu ambulantnu praksu. Umesto toga, zbog značajne korelacije sa rezistencijom na insulin, za neophodan kriterijum određena je abdominalna gojaznost (68, 178). Gojaznost je osnovni faktor rizika za rezistenciju na insulin, a visceralno nagomilavanje masti povezano je sa značajnim smanjenjem senzitivnosti na insulin i posledičnom hiperinsulinemijom. Pored činjenice da se smatraju glavnim učesnicima u patogenezi metaboličkog sindroma, hiperinsulinemija i rezistencija na insulin predstavljaju i nezavisne faktore rizika za kardiovaskularna oboljenja (13, 67, 68, 178).

U našem istraživanju, prema rezultatima HOMA-IR indeksa 67,9% ispitanika imalo je rezistenciju na insulin, a 44,5% hiperinsulinemiju. Uočena je povezanost stepena gojaznosti sa prevalencijom ovih poremećaja, tako da je kod ekstremno gojaznih ispitanika prevalencija hiperinsulinemije iznosila 55,4%, a rezistencije na insulin 73,9%. Imajući u vidu da kod gojazne dece i adolescenata u svetu prevalencija hiperinsulinemije iznosi do 58%, a rezistencije na insulin do 70%, naši rezultati ukazuju da kod gojaznih mladih i u Srbiji postoji velika učestalost ovih poremećaja (82-87, 179, 180). Prema rezultatim istraživanja, prevalencija rezistencije na insulin kod gojazne dece i adolescenata u Evropi iznosi 29-60,4%, a hiperinsulinemije 54-64,5% (77, 87, 181, 182). Naši rezultati su u skladu sa nalazima drugih istraživanja u Evropi i potvrđuju veliku prevalenciju ovih metaboličkih komplikacija gojaznosti (178, 179).

Kako rezistencija na insulin i hiperinsulinemija predstavljaju patofiziološku osnovu metaboličkog sindroma i nezavisne faktore rizika za kardiovaskularna oboljenja u adultnom uzrastu, na osnovu navedenih rezultata se može zaključiti da će ukoliko se ne preduzmu preventivne mere, epidemija gojaznosti u populaciji mladih u Srbiji biti praćena porastom morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih oboljenja u narednim generacijama odraslih u Srbiji (67, 68, 178).

5.2.4. Učestalost drugih metaboličkih komplikacija gojaznosti

Bolest masne jetre usled gojaznosti („Nonalcoholic fatty liver disease“ u anglosaksonskoj literaturi), predstavlja najčešću bolest jetre kako kod gojazne dece, tako i u ukupnoj pedijatrijskoj populaciji (96). Prevalencija ove bolesti u populaciji dece i adolescenata u svetu iznosi oko 3%, dok je u podgrupi gojaznih mladih značajno veća i iznosi 23-53% (13).

Bolest masne jetre obuhvata niz poremećaja, od nalaza izolovane steatoze do masne infiltracije jetre praćene inflamacijom, odnosno steatohepatitisa sa mogućom progresijom u fibrozu pa čak i cirozu jetre (13). Ranije se smatralo se da je T2DM faktor rizika za bolest masne jetre, ali najnovija istraživanja ukazuju da je odnos suprotan, odnosno da kod dece sa oba poremećaja steatoza prethodi nastanku T2DM (13, 96). Rezultati istraživanja takođe ukazuju da steatoza jetre doprinosi rezistenciji na insulin, poremećajima u metabolizmu lipida i regulaciji glukoze, kao i da je samostalan faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja (96, 97, 178). U detinjstvu je ova komplikacija gojaznosti najčešće asimptomatska i otkriva se nalazom povećanih nivoa aminotransferaza prilikom skrininga gojazne dece i adolescenata (13).

Najpouzdanija dijagnostička procedura za otkrivanje bolesti masne jetre je biopsija, ali se zbog invazivnosti ova procedura retko koristi u pedijatrijskoj populaciji (97). Metodi koji se najčešće koriste kod gojaznih mladih su ultrazvučni pregled i merenje koncentracija aminotransferaza. Iako se ultrazvučnim pregledom može sa velikom pouzdanošću postaviti dijagnoza bolesti masne jetre, ovim metodom nije moguće utvrditi stadijum bolesti. Sa druge strane, veliki broj istraživanja je pokazao da je povećana aktivnost aminotransferaza senzitivn pokazatelj bolesti masne jetre, te se prema preporukama ova dijagnostička metoda koristi u cilju skrininga kod gojazne dece i adolescenata (13, 30, 97).

Prema rezultatima našeg istraživanja, povećana aktivnost aminotransferaza otkrivena je kod 16,5% ispitanika, sa statistički značajnom povezanošću stepena gojaznosti sa nalazom povišenih aminotransferaza, tako da je kod ekstremno gojaznih prevalencija iznosila 23,2%. Utvrđena prevalencija je u skladu sa

rezultatima više istraživanja, prema kojima prevalencija povećanih koncentracija aminotransferaza kod gojaznih mladih iznosi 10-26,4%, uz jasnu povezanost stepena gojaznosti sa većim rizikom za bolest masne jetre (98, 183-185). U Evropi prevalencija povišenih nivoa aminotransferaza kod gojazne dece i adolescenata iznosi 25-36% (183, 186). Nalaz povećanih nivoa ALT bio je dvostruko češći od nalaza povećanih nivoa AST, što je očekivano pošto je povećana koncentracija ALT senzitivniji pokazatelj bolesti masne jetre, zbog čega se određivanje koncentracije ove aminotransferaze preporučuje za skrining gojaznih mladih (97, 98).

Ako se uzme u obzir podatak da prema rezultatima određenih istraživanja skoro 50% gojaznih mladih sa bolešću masne jetre može imati normalne koncentracije aminotrasferaza, može se pretpostaviti da je prevalencija steatoze jetre kod gojazne dece i adolescenata u Srbiji veća nego što je moglo biti utvrđeno na osnovu nivoa aminotransferaza (187). Imajući u vidu da je smanjenjem telesne mase moguće zaustaviti dalju progresiju oštećenja jetre, jasan je izuzetan značaj ranog otkrivanja i lečenja gojaznosti u populaciji dece i adolescenata u Srbiji (13).

Hiperuricemija se ne ubraja u komponente metaboličkog sindroma, ali je na osnovu rezultata više istraživanja dokazana značajna povezanost povećanih koncentracija mokraćne kiseline u krvi sa metaboličkim sindromom (93). Nalazi istraživanja ukazuju da je učestalost metaboličkog sindroma do 20 puta veća kod osoba sa hiperuricemijom, ali i da ovaj poremećaj predstavlja samostalan faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja (94). Naime, iako se smatralo da zbog povezanosti sa stepenom gojaznosti i rezistencijom na insulin hiperuricemija nije faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja, već samo pokazatelj stepena rezistencije na insulin, rezultati najnovijih istraživanja ukazuju da hiperuricemija izaziva inflamaciju i oštećenje endotela krvnih sudova, a samim time povećava rizik za nastanak ateroskleroze, nezavisno od uticaja gojaznosti i komponenti metaboličkog sindroma (93, 94, 188, 189).

Prema rezultatima našeg istraživanja, 45,2% ispitanika imalo je povećanu koncentraciju mokraćne kiseline. Utvrđena je statistički visoko značajna povezanost stepena gojaznosti sa prevalencijom hiperuricemije, tako da je kod ekstremno gojaznih iznosila 58,2%. Prema rezultatima više istraživanja u Evropi i

drugim zemljama, prevalencija hiperuricemije kod gojazne dece i adolescenata iznosi 20,7%-53%, dok je kod mladih sa normalnom telesnom masom učestalost ovog faktora rizika i do četiri puta manja (59, 95, 190, 191).

Visoka prevalencija hiperuricemije kod ispitane gojazne dece i adolescenata delimično je posledica činjenice da je porast koncentracija mokraćne kiseline povezan sa stepenom gojaznosti, a da je u našem istraživanju skoro polovina ispitanika bila ekstremno gojazna. I pored toga, nalazi našeg istraživanja ukazuju da veliki broj gojazne dece i adolescenata u Srbiji ima hiperuricemiju, zbog čega su u povećanom riziku za nastanak ateroskleroze (93, 94, 188, 189).

5.3. Karakteristike metabolički zdrave gojazne dece i adolescenata

Epidemija gojaznosti praćena je porastom prevalencije metaboličkih komplikacija u populaciji dece i adolescenata širom sveta (9, 192). Ipak, nalazi sve većeg broja istraživanja ukazuju da kod određenog broja gojaznih osoba, koji se često opisuju kao „metabolički zdravi gojazni“, ne dolazi do razvoja metaboličkih komplikacija (99-103). Iako je metabolički povoljan fenotip gojaznih opisan pre skoro 15 godina, većina podataka o ovoj podgrupi poznata je na osnovu istraživanja učinjenih u populaciji odraslih (100, 103). U do sada učinjenim istraživanjima u pedijatrijskoj populaciji, metabolički zdrava gojazna deca su najčešće identifikovana na osnovu toga što nisu imala nijednu od najučestalijih metaboličkih komplikacija kao što su arterijska hipertenzija, hipertrigliceridemija, povećana glikemija našte ili nizak nivo HDL holesterola (119, 120, 122). Prema rezultatima ovih istraživanja, prevalencija metabolički povoljnog fenotipa kod gojaznih mladih iznosi 21,5-68% (104, 106, 119-121).

U našem istraživanju, podgrupa metabolički zdravih gojaznih definisana je negativnim nalazom poremećaja u sklopu definicije metaboličkog sindroma Internacionalne federacije za dijabetes, odnosno hipertrigliceridemije, niskog nivoa HDL holesterola, povišenog krvnog pritiska i poremećaja u regulaciji glukoze (68). Izuzev činjenice da su ovi kriterijumi najčešće korišćeni u drugim istraživanjima, osnovni razlog za njihovu primenu bila je jednostavnost primene u svakodnevnoj kliničkoj praksi imajući u vidu široku prihvaćenost usaglašene definicije metaboličkog sindroma i složenost drugih metoda (68, 119, 120, 122).

Prema rezultatima našeg istraživanja, 29,1% ispitanika pripadalo je podgrupi metabolički zdravih gojaznih. Nalazi drugih istraživanja u populaciji gojazne dece i adolescenata ukazuju da prevalencija metabolički povoljnog fenotipa definisana negativnim nalazom navedenih komponenti metaboličkog sindroma iznosi 21,5-36%, što je u skladu sa našim rezultatima (119-121).

Iako su u manjem riziku za metaboličke komplikacije gojaznosti, rezultati istraživanja ukazuju da osobe sa povoljnim metaboličkim fenotipom imaju kraći očekivani životni vek od osoba sa normalnom telesnom masom (129). Samim tim se podrazumeva da je i kod metabolički zdravih gojaznih neophodno lečenje

gojaznosti. Činjenica da je u našem istraživanju skoro trećina ispitanika imala povoljan metabolički fenotip značajna je zbog podataka koji ukazuju da su u ovoj podgrupi gojaznih uočeni drugačiji rezultati u lečenju, uključujući značajno bolji terapijski učinak fizičke aktivnosti u odnosu na ostale gojazne. Takođe, hipokalorijska dijeta kod metabolički zdravih gojaznih može umesto povećanja senzitivnosti na insulin dovesti do rezistencije na insulin (130). Može se zaključiti da je metabolički zdravu gojaznu decu značajno otkriti ne samo radi proučavanja protektivnih faktora koji ih štite od metaboličkih komplikacija, već i u cilju odabira najboljeg terapijskog pristupa.

Pored očuvane senzitivnosti na insulin i normalnog nalaza navedenih parametara metaboličkog sindroma, kod gojaznih sa povoljnim metaboličkim fenotipom utvrđen je veliki broj kliničkih i metaboličkih karakteristika po kojima se razlikuju od gojaznih sa metaboličkim komplikacijama. Metabolički zdrave gojazne osobe imaju manje visceralnih depoa masti, niže vrednosti glikoziliranog hemoglobina A_{1c} , triglicerida, LDL holesterola, transaminaza, glikemije u 120. minutu testa oralnog opterećenja glukozom i manje vrednosti krvnog pritiska a više koncentracije HDL holesterola (110, 111, 124).

U našem istraživanju analiza epidemioloških i kliničkih karakteristika gojazne dece i adolescenata sa i bez metaboličkih komplikacija gojaznosti učinjena je poređenjem podgrupe metabolički zdravih gojaznih ispitanika (MZG) sa ispitanicima koji su imali najmanje dve od navedenih metaboličkih komplikacija gojaznosti (GMK). Sa statistički visokom značajnošću je uočeno da su ispitanici u MZG grupi bili u proseku mlađi od ispitanika u GMK grupi, kao i da je veći deo MZG ispitanika bio u prepubertetskom stadijumu, a manji u kasnijim stadijumima pubertetskog razvoja u odnosu na GMK grupu. U MZG grupi takođe je uočena veća zastupljenost ženskog pola, iako ova razlika nije bila statistički značajna. Ovi rezultati su u skladu sa nalazima drugih istraživanja koji ukazuju da je povoljan metabolički fenotip zastupljeniji kod žena i u mlađim uzrastima (118).

Kod ispitanika u MZG grupi utvrđena je značajno manja prevalencija ekstremne gojaznosti i akantoze nigrikans, kao i manje prosečne vrednosti obima struka u odnosu na GMK grupu. Ovaj nalaz je u skladu sa rezultatima drugih istraživanja koji ukazuju da su metaboličke komplikacije gojaznosti manje učestale

kod gojazne dece i adolescenata koji nemaju abdominalnu gojaznost, odnosno akantozu nigrikans, kao i kod mladih sa blažim stepenom gojaznosti (60, 158, 172, 173, 175, 193, 194).

Veći broj ispitanika u MZG grupi imao je normalnu glikemiju u 120. minutu testa oralnog opterećenja glukozom, a iako ova razlika nije bila statistički značajna, sva deca kod koje je otkriven T2DM pripadala su GMK grupi. Utvrđeno je sa statistički visokom značajnošću da su ispitanici u MZG grupi imali dvostruko manju učestalost hiperinsulinemije, rezistencije na insulin i niže prosečne vrednosti HOMA- β indeksa. Takođe, u MZG grupi su utvrđene više vrednosti insulinogenog indeksa, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Manja prevalencija rezistencije na insulin u podgrupi metabolički zdravih gojaznih dokazana je u više istraživanja i pretpostavlja se da je očuvana senzitivnost na insulin sa nižom insulinemijom jedna od glavnih odlika ovog povoljnog metaboličkog fenotipa gojaznih (67, 104, 121, 178). Imajući u vidu da je najveći deo ispitanika u obe grupe imao normalne vrednosti glikemije naše, može se zaključiti da su niže vrednosti HOMA- β indeksa posledica nižih insulinemija u MZG grupi. Više vrednosti insulinogenog indeksa i niže vrednosti glikemije u 120. minutu testa oralnog opterećenja glukozom kod MZG ispitanika ukazuju da kod gojaznih mladih sa metabolički povoljnim fenotipom postoji bolji odgovor β -ćelija pankreasa na opterećenje glukozom. Sa druge strane, naši rezultati ukazuju da kod ispitanika u GMK grupi pored rezistencije na insulin postoji i smanjena sekretorna sposobnost β -ćelija koja može doprineti nastanku poremećaja tolerancije na glukozu, odnosno T2DM. Nalazi nekoliko istraživanja ukazuju da kod gojazne dece sa normalnom regulacijom glukoze diskretna povećanja glikemije u 120. minutu OGTT i niži insulinogeni indeks mogu ukazati na početni stadijum oštećenja β -ćelija, pre nastanka poremećaja u regulaciji glukoze (195-197). Na osnovu navedenog može se zaključiti da su MZG deca u manjem riziku za poremećaj tolerancije na glukozu i T2DM, mada su potrebna dalja longitudinalna ispitivanja (196, 198).

Kod ispitanika u MZG grupi sa statističkom značajnošću utvrđene su manje prosečne koncentracije ukupnog i LDL holesterola, ALT i mokraćne kiseline. Ovaj nalaz je u skladu sa do sada utvrđenom manjom prevalencijom faktora rizika za

kardiovaskularna oboljenja u podgrupi metabolički zdravih gojaznih i ukazuje da bez obzira na korišćenu definiciju postoji subpopulacija gojaznih koji u sklopu povoljnog metaboličkog fenotipa imaju manju prevalenciju dislipidemije, steatoze jetre i povišenih nivoa mokraćne kiseline (100-103, 122).

Gojazna deca i adolescenti iz MZG grupe nisu se značajno razlikovali od ispitanika u GMK grupi po pitanju telesne mase i dužine na rođenju. Takođe nije utvrđena statistički značajna povezanost povoljnog metaboličkog fenotipa sa podacima iz porodične anamneze. Iako je u više istraživanja ispitivana povezanost telesne mase na rođenju sa verovatnoćom razvoja rezistencije na insulin, nalazi ovih istraživanja su veoma različiti i do danas nije utvrđeno zašto, za razliku od većine gojaznih osoba, metabolički zdravi gojazni imaju povoljan metabolički fenotip (127, 178, 199-201). Rani nastanak gojaznosti u adolescenciji takođe je povezan sa većim stepenom očuvanja senzitivnosti na insulin (126). Smatra se da kod osoba koje imaju smanjenu senzitivnost na insulin dolazi do kasnijeg nastanka gojaznosti, odnosno da je ovim osobama koje su sklonije metaboličkim poremećajima potreban duži vremenski period povećanog kalorijskog unosa da bi postale gojazne (128). Neophodna su dalja istraživanja u cilju određivanja protektivnih faktora koji štite metabolički zdrave gojazne od metaboličkih poremećaja, prvenstveno radi boljeg uvida u patogenetske procese u osnovi nastanka komplikacija gojaznosti.

5.4. Karakteristike gojazne dece i adolescenata sa očuvanom senzitivnošću na insulin

Rezistencija na insulin ima značajnu ulogu u nastanku T2DM i metaboličkog sindroma, a predstavlja i samostalan faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja (13, 67, 68, 82, 178, 196). Više od polovine gojaznih mladih u svetu ima ovaj poremećaj, sa većom prevalencijom kod ekstremno gojazne dece i adolescenata (68, 82, 98). U cilju otkrivanja gojaznih mladih koji su u povećanom riziku za rezistenciju na insulin, kao i u cilju boljeg razumevanja patogeneze i posledica ovog poremećaja, u više istraživanja analizirana je povezanost rezistencije na insulin sa kliničkim i metaboličkim karakteristikama gojaznih mladih. Rezultati ukazuju da postoji veća prevalencija rezistencije na insulin kod ispitanika starijeg uzrasta, zatim dece sa većim stepenom gojaznosti i abdominalne gojaznosti, kao i kod ispitanika sa višim vrednostima krvnog pritiska, većim koncentracijama ukupnog holesterola, triglicerida, aminotransferaza i mokraćne kiseline i manjim koncentracijama HDL holesterola (59, 60, 62, 158, 178).

U našem istraživanju su u cilju analize kliničkog i metaboličkog fenotipa gojazne dece sa i bez rezistencije na insulin ispitanici podeljeni u kvartile prema vrednostima HOMA-IR i Matsuda indeksa senzitivnosti na insulin (ISI), a zatim su ispitanici iz kvartila sa najvećom senzitivnošću poređeni sa ispitanicima iz kvartila sa najvećim stepenom rezistencije na insulin. Ovakva podela je učinjena zbog činjenice da se insulinska rezistencija kod gojazne dece razvija postepeno, a rezultati više istraživanja su pokazali da je ovakav način definisanja senzitivnosti, odnosno rezistencije na insulin pogodan za primenu kod gojazne dece i adolescenata pošto ne postoji opšte prihvaćena granična vrednost indeksa rezistencije na insulin u ovoj populaciji (178, 202-204).

Ispitanici sa očuvanom senzitivnošću na insulin bili su u proseku mlađi i u ranijim stadijumima pubertetskog razvoja u odnosu na ispitanike iz grupe rezistentnih na insulin. Rezultati dobijeni korišćenjem oba indeksa rezistencije na insulin ukazali su na jasnu povezanost očuvane senzitivnosti na insulin sa povoljnim metaboličkim fenotipom gojaznih. Naime, kod ispitanika s očuvanom

senzitivnošću na insulin utvrđena je manja prevalencija ekstremne gojaznosti, akantoze nigrikans, arterijske hipertenzije, poremećaja u regulaciji glukoze, hiperinsulinemije, sniženih koncentracija HDL holesterola, hipertrigliceridemije, povišenih aminotransferaza i hiperuricemije. Rezultati više istraživanja u populaciji gojazne dece i adolescenata ukazali su da je rezistencija na insulin povezana sa brojnim metaboličkim komplikacijama (59, 60, 62, 158, 178, 202-204). Naši nalazi su u skladu sa rezultatima drugih istraživanja i zajedno idu u prilog hipotezi da je očuvana senzitivnost na insulin jedna od osnovnih odlika povoljnog metaboličkog fenotipa gojaznih (104, 121, 178).

Značajno je utvrditi koji su gojazni mladi rezistentni na insulin jer rezultati drugih studija ukazuju da određeni tipovi dijeta imaju bolji uticaj na redukciju telesne mase i rezistencije na insulin kod ove gojazne dece i adolescenata (130, 178). Takođe, dokazana je efektivnost metformina u poboljšanju senzitivnosti na insulin kod adolescenata sa T2DM, što daje mogućnost farmakoterapiji rezistencije na insulin u populaciji gojazne dece i adolescenata, u cilju smanjenja rizika za metaboličke komorbiditete (178). Potrebna su longitudinalna kontrolisana klinička ispitivanja u cilju utvrđivanja najefektivnije terapije rezistencije na insulin kod gojazne dece i adolescenata.

ZAKLJUČCI

6. Zaključci

Učinjenim istraživanjem po tipu retrospektivne kohortne studije, analizom podataka iz medicinske dokumentacije Službe za endokrinologiju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ u Beogradu u grupi od 411 gojazne dece i adolescenata oba pola uzrasta 5-19 godina, u skladu sa ciljevima istraživanja zaključeno je sledeće:

I

Tip 2 dijabetesa melitusa otkriven je kod 0,7%, izolovana povećana glikemija našte kod 3,9%, izolovan poremećaj tolerancije na glukozu kod 7,6%, a oba poremećaja kod 2,9% gojazne dece i adolescenata.

II

Niska koncentracija HDL holesterola utvrđena je kod 58,1% ispitane gojazne dece i adolescenata, hipertrigliceridemija kod 21,3%, povećana koncentracija ukupnog holesterola kod 16%, a povećana koncentracija LDL holesterola kod 20,2%.

III

Granične vrednosti krvnog pritiska imalo je 17,3% a arterijsku hipertenziju 46,5% ispitanika. Abdominalnu gojaznost imalo je 94,6% ispitane gojazne dece i adolescenata.

IV

Povišena insulinemija našte utvrđena je kod 44,5% ispitanika, rezistencija na insulin kod 67,9%, povišen nivo aminotferaza kod 16,5%, a hiperuricemija kod 45,2% ispitanika.

V

Prevalencija metabolički povoljnog fenotipa gojazne dece i adolescenata iznosila je 29,1%, a 39,1% ispitanika imalo je najmanje dve metaboličke komplikacije gojaznosti.

VI

U grupi gojazne dece i adolescenata sa povoljnim metaboličkim fenotipom u odnosu na ispitanike sa najmanje dve metaboličke komplikacije gojaznosti bilo je više mlađih ispitanika u prepupertetskom i pubertetskom stadijumu.

VII

U grupi gojazne dece i adolescenata sa povoljnim metaboličkim fenotipom utvrđena je manja prevalencija ekstremne gojaznosti, akantoze nigrikans, kao i manje prosečne vrednosti obima struka.

VIII

Kod gojazne dece i adolescenata sa povoljnim metaboličkim fenotipom utvrđena je manja prevalencija hiperinsulinemije, rezistencije na insulin, hiperholesterolemije, povišenih vrednosti LDL holesterola, aminotransferaza i mokraćne kiseline, a značajno više vrednosti insulinogenog indeksa.

IX

U grupi gojazne dece i adolescenata sa očuvanom senzitivnošću na insulin bilo je više mlađih ispitanika u prepupertetskom i pubertetskom stadijumu u odnosu na ispitanike rezistentne na insulin.

X

Kod gojaznih ispitanika s očuvanom senzitivnošću na insulin u odnosu na ispitanike rezistentne na insulin utvrđena je manja prevalencija ekstremne gojaznosti, akantoze nigrikans, arterijske hipertenzije, poremećaja u regulaciji glukoze, kao i nalaza hiperinsulinemije, sniženih koncentracija HDL holesterola, hipertrigliceridemije, povišenih aminotransferaza i hiperuricemije.

PREPORUKE

7. Preporuke

I

Nalazi istraživanja u Srbiji kao i u drugim zemljama širom sveta ukazuju na epidemiju gojaznosti u populaciji dece i adolescenata sa trostrukim povećanjem prevalencije gojaznosti u populaciji mladih u Srbiji tokom poslednjih 13 godina. Zbog pandemije gojaznosti kod mladih očekuje se povećanje prevalencije i raniji nastanak komplikacija gojaznosti poput tipa 2 dijabetesa melitusa u narednoj generaciji odraslih.

Iz navedenog se može zaključiti da je neophodan niz javno zdravstvenih mera prevencije u cilju zaustavljanja epidemije gojaznosti mladih u našoj zemlji kako bi se izbeglo povećanje morbiditeta i mortaliteta u narednoj generaciji odraslih u Srbiji.

II

Veliki broj ispitanika koji su zbog gojaznosti prvi put upućeni iz ustanove primarne zdravstvene zaštite bio je u uznapredovalim stadijumima gojaznosti, a skoro polovina svih ispitanika bila je ekstremno gojazna.

Imajući u vidu činjenicu da je uspeh lečenja obrnuto proporcionalan stepenu gojaznosti, može se zaključiti da je potrebno preduzeti niz javno zdravstvenih mera u cilju unapređenja nivoa zdravstvene svesti u Srbiji po pitanju značaja ranog prepoznavanja i lečenja gojaznosti dece.

III

Prevalencija tipa 2 dijabetesa melitusa i drugih poremećaja u regulaciji glukoze utvrđena ovim istraživanjem je u skladu sa prevalencijom ovih poremećaja kod gojaznih mladih u drugim zemljama Evrope. U SAD i zemljama Azije učestalost tipa 2 dijabetesa melitusa kod gojaznih mladih je značajno veća, dok je razlika u učestalosti drugih poremećaja u regulaciji glukoze manje izražena.

Ujednačena prevalencija tipa 2 dijabetesa i drugih poremećaja u regulaciji glukoze u grupama ispitanika sa različitim stepenom gojaznosti zajedno sa velikom utvrđenom prevalencijom ovih poremećaja ukazuje na potrebu za procenom homeostaze glukoze testom oralnog opterećenja glukozom kod sve gojazne, a ne samo ekstremno gojazne dece i adolescenata.

IV

Svi ispitanici kod kojih je otkriven tip 2 dijabetesa melitusa imali su metabolički sindrom, na osnovu čega se može zaključiti da prvenstvo za izvođenje testa oralnog opterećenja glukozom treba da imaju deca sa metaboličkim sindromom, kao i da je kod ove dece neophodan kontinuirani zdravstveni nadzor uz periodičnu reevaluaciju homeostaze glukoze.

V

Velika prevalencija komponenti metaboličkog sindroma i drugih metaboličkih poremećaja kao samostalnih faktora rizika za tip 2 dijabetesa melitusa i kardiovaskularna oboljenja utvrđena kod gojazne dece i adolescenata odgovara nalazima istraživanja učestalosti ovih poremećaja kod gojaznih mladih u drugim zemljama Evrope. Na osnovu navedenog može se zaključiti da su deca i adolescenti u našoj zemlji u velikom riziku za veći morbiditet i mortalitet u starijem uzrastu ukoliko se ne preduzme niz javno zdravstvenih mera u cilju prevencije gojaznosti kod mladih u Srbiji.

VI

Arterijska hipertenzija predstavlja čestu komplikaciju gojaznosti kod mladih u Srbiji, prvenstveno kod ekstremno gojaznih, a imajući u vidu da se kod polovine gojazne dece prepubertetskog uzrasta sa hipertenzijom dijagnoza ne može postaviti na osnovu rutinskog merenja krvnog pritiska, može se zaključiti da je potrebno redovno merenje krvnog pritiska kod sve gojazne dece uz 24 časovni Holter monitoring krvnog pritiska kod prepubertetske i ekstremno gojazne dece.

VII

Metabolički povoljan fenotip imala je skoro trećina ispitane gojazne dece i adolescenata, što je u skladu s rezultatima drugih istraživanja. Imajući u vidu da se optimalan terapijski pristup i ishodi lečenja kod ove dece razlikuju u odnosu na ostalu gojaznu decu, značajno je prepoznavanje ove podgrupe.

LITERATURA

8. Literatura

1. Banićević M, Zdravković D. Sprečimo gojaznost: sačuvajmo zdravlje dece i adolescenata. Beograd: Udruženje pedijatara Srbije; 2008.
2. Nader PR, O'Brien M, Houts R, Bradley R, Belsky J, Crosnoe R, et al. Identifying risk for obesity in early childhood. *Pediatrics*. 2006;118(3):e594-601.
3. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*. 1997;337(13):869-73.
4. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 2007;357(23):2329-37.
5. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-6.
6. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*. 2007;150(1):12-7 e2.
7. Wissler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Research Group. Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Am J Pathol*. 1998;153(4):1023-33.
8. Micić D. Gojaznost - nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004.
9. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1138-45.
10. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-209.

11. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes.* 2006;1(1):11-25.
12. MZRS. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije za 2013. godinu. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2014.
13. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004;5 Suppl 1:4-104.
14. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006;295:1549-55.
15. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA.* 2004;291:2847-50.
16. Tremblay MS, Katzmarzyk PT, Willms JD. Temporal trends in overweight and obesity in Canada, 1981-1996. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(4):538-43.
17. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(6):971-7.
18. Kain J, Uauy R, Vio F, Albala C. Trends in overweight and obesity prevalence in Chilean children: comparison of three definitions. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(3):200-4.
19. Martorell R, Kettel Khan L, Hughes ML, Grummer-Strawn LM. Overweight and obesity in preschool children from developing countries. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(8):959-67.
20. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev.* 2003;4(4):195-200.
21. Krassas GE, Tzotzas T, Tsametis C, Konstantinidis T. Prevalence and trends in overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki, Greece. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14 Suppl 5:1319-26.

-
22. Perra A, Bella A, Kodra Y, Cuccia M. Nutritional status, dietary habits, physical activity and self-perceived body image of pre-adolescents in Catalonia, Sicily. *Bollettino Epidemiologico Nazionale*. 2002;15:1-5.
23. Lobstein TJ, James WP, Cole TJ. Increasing levels of excess weight among children in England. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(9):1136-8.
24. Oblacinska A, Wroclawska M, Woynarowska B. Frequency of overweight and obesity in the school-age population in Poland and health care for pupils with these disorders. *Pediatrics Polska*. 1997;72:241-5.
25. Blaha P, Vignerova J. Investigation of the Growth of Czech Children and Adolescents. Prague: National Institute of Public Health; 2002.
26. Magarey AM, Daniels LA, Boulton TJ. Prevalence of overweight and obesity in Australian children and adolescents: reassessment of 1985 and 1995 data against new standard international definitions. *Med J Aust*. 2001;174(11):561-4.
27. Ibrahim B, Sallam S, el-Tawila S, el-Gibaly O, el-Sahn F. Transition to adulthood: A national survey of Egyptian adolescents 2nd ed. New York: The Population Council; 2000.
28. Kotani K, Nishida M, Yamashita S, Funahashi T, Fujioka S, Tokunaga K, et al. Two decades of annual medical examinations in Japanese obese children: do obese children grow into obese adults? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(10):912-21.
29. de Onis M, Blossner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(4):1032-9.
30. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:S164-92.
31. Mazur A, Grzywa M, Malecka-Tendera E, Telega G. Prevalence of glucose intolerance in school age children. Population based cross-sectional study. *Acta Paediatr*. 2007;96(12):1799-802.
32. Tzotzas T, Krassas GE. Prevalence and trends of obesity in children and adults of South Europe. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;1 Suppl 3:448-54.

33. NCHS. Prevalence of overweight among children children and adolescents: United States, 1999-2002. National Center for Health Statistics; 2005.
34. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288(14):1728-32.
35. IOTF. Obesity in Europe. Copenhagen: International Obesity TaskForce with the European Childhood Obesity Group; 2002.
36. Stamatakis E, Primatesta P, Chinn S, Rona R, Falaschetti E. Overweight and obesity trends from 1974 to 2003 in English children: what is the role of socioeconomic factors? *Arch Dis Child*. 2005;90(10):999-1004.
37. Zdravković D. Klinička pedijatrijska endokrinologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001.
38. MZRS. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije za 2006. godinu. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2007.
39. Kisic-Tepavcevic D, Jovanovic N, Kisic V, Nalic D, Repcic M, Popovic A, et al. [The prevalence of childhood obesity in a sample of schoolchildren in Belgrade]. *Srp Arh Celok Lek*. 2008;136(11-12):621-4.
40. Molnar D. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28 Suppl 3:S70-4.
41. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
42. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2362-74.
43. Aye T, Levitsky LL. Type 2 diabetes: an epidemic disease in childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15(4):411-5.

44. Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(6):1579-609.
45. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr.* 1996;128(5 Pt 1):608-15.
46. Fagot-Campagna A, Narayan KM, Imperatore G. Type 2 diabetes in children. *BMJ.* 2001;322(7283):377-8.
47. Fagot-Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 6:1395-402.
48. Liese AD, D'Agostino RB, Jr., Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics.* 2006;118(4):1510-8.
49. Wei JN, Sung FC, Lin CC, Lin RS, Chiang CC, Chuang LM. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA.* 2003;290(10):1345-50.
50. Grabert M, Krause U, Rami B, Scober E, Schweiggert F, Thon A. Prevalence and clinical characteristics of patients with non-type-1-diabetes in pediatric age range: analysis of multicenter database including 20401 patients from 148 centers in Germany and Austria. *Diabetologia.* 2003;46(Suppl. 2):26.
51. Zachrisson I, Tibell C, Bang P, Ortquist E. Prevalence of type 2 diabetes among known cases of diabetes aged 0-18 years in Sweden. *Diabetologia.* 2003;46(Suppl. 2):56.
52. Schober E, Holl RW, Grabert M, Thon A, Rami B, Kapellen T, et al. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr.* 2005;164(11):705-7.
53. Kempf K, Rathmann W, Herder C. Impaired glucose regulation and type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(6):427-37.

54. Duncan GE. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(5):523-8.

55. Urakami T, Owada M, Kitagawa T. Recent trend toward decrease in the incidence of childhood type 2 diabetes in Tokyo. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2176-7.

56. Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child.* 2004;89(6):526-9.

57. Rami B, Schober E, Nachbauer E, Waldhor T. Type 2 diabetes mellitus is rare but not absent in children under 15 years of age in Austria. *Eur J Pediatr.* 2003;162(12):850-2.

58. Haines L, Wan KC, Lynn R, Barrett TG, Shield JP. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1097-101.

59. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care.* 2003;26(1):118-24.

60. Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Muche R, Hay B, Mayer H, et al. Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(2):307-13.

61. Weill J, Vanderbecken S, Froguel P. Understanding the rising incidence of type 2 diabetes in adolescence. *Arch Dis Child.* 2004;89(6):502-4.

62. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002;346(11):802-10.

63. Paulsen E, Richenderfer L, Ginsberg-Fellner F. Plasma glucose, free fatty acids, and immunoreactive insulin in sixty-six obese children. Studies in reference to a family history of diabetes mellitus *Diabetes.* 1968;17:261-9.

64. Goran MI, Davis J, Kelly L, Shaibi G, Spruijt-Metz D, Soni SM, et al. Low prevalence of pediatric type 2 diabetes: where's the epidemic? *J Pediatr*. 2008;152(6):753-5.

65. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S11-61.

66. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr*. 2000;136(5):664-72.

67. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep*. 2004;4(1):53-62.

68. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299-306.

69. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2745-9.

70. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(8):821-7.

71. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215.

72. Zdravković D, Milenković T, Todorović S, Vuković R. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Medicinski Glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma*. 2009;39:28-33.

73. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001;108(3):712-8.

74. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90(1):10-4.
75. Bokor S, Frelut ML, Vania A, Hadjiathanasiou CG, Anastasakou M, Malecka-Tendera E, et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. *Int J Pediatr Obes*. 2008;3 Suppl 2:3-8.
76. Li Y, Yang X, Zhai F, Kok FJ, Zhao W, Piao J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Chinese adolescents. *Br J Nutr*. 2008;99(3):565-70.
77. Pastucha D, Filipcikova R, Horakova D, Radova L, Marinov Z, Malincikova J, et al. The incidence of metabolic syndrome in obese Czech children: the importance of early detection of insulin resistance using homeostatic indexes HOMA-IR and QUICKI. *Physiol Res*. 2013;62(3):277-83.
78. Lafortuna CL, Adorni F, Agosti F, De Col A, Sievert K, Siegfried W, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among extremely obese adolescents in Italy and Germany. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88(1):14-21.
79. van Vliet M, von Rosenstiel IA, Schindhelm RK, Brandjes DP, Beijnen JH, Diamant M. Identifying the metabolic syndrome in obese children and adolescents: do age and definition matter? *Curr Clin Pharmacol*. 2009;4(3):233-8.
80. Braga-Tavares H, Fonseca H. Prevalence of metabolic syndrome in a Portuguese obese adolescent population according to three different definitions. *Eur J Pediatr*. 2010;169(8):935-40.
81. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr*. 1987;110(3):481-7.
82. Goran MI, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1417-27.
83. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(3):315-21.

84. Nasreddine L, Ouaijan K, Mansour M, Adra N, Sinno D, Hwalla N. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Obese Prepubertal Children in Lebanon: A Primary Health Concern. *Ann Nutr Metab.* 2010;57(2):135-42.

85. Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem.* 2003;59(3):217-23.

86. Ghergherechi R, Tabrizi A. Prevalence of impaired glucose tolerance and insulin resistance among obese children and adolescents. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:345-9.

87. Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M, Nousia-Arvanitakis S. Insulin resistance and hyperinsulinemia in prepubertal obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16(4):555-60.

88. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity : impact on cardiovascular disease. *Circulation.* 1998;98(14):1472-6.

89. Zhang CX, Tse LA, Deng XQ, Jiang ZQ. Cardiovascular risk factors in overweight and obese Chinese children: a comparison of weight-for-height index and BMI as the screening criterion. *Eur J Nutr.* 2008;47(5):244-50.

90. Reinehr T, Andler W, Denzer C, Siegried W, Mayer H, Wabitsch M. Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: relation to gender, age and degree of overweight. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15(3):181-7.

91. l'Allemand D, Wiegand S, Reinehr T, Muller J, Wabitsch M, Widhalm K, et al. Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(7):1672-9.

92. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999;103(6 Pt 1):1175-82.

93. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation.* 2007;115(19):2526-32.

94. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R, et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(1):45-52.
95. Oyama C, Takahashi T, Oyamada M, Oyamada T, Ohno T, Miyashita M, et al. Serum uric acid as an obesity-related indicator in early adolescence. *Tohoku J Exp Med*. 2006;209(3):257-62.
96. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*. 2008;118(3):277-83.
97. Gonzalez-Gil EM, Bueno-Lozano G, Bueno-Lozano O, Moreno LA, Cuadron-Andres L, Huerta-Blas P, et al. Serum transaminases concentrations in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem*. 2009;65(1):51-9.
98. August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4576-99.
99. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*. 1997;100(5):1166-73.
100. Bluher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(1):38-43.
101. Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet*. 2008;372(9646):1281-3.
102. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2569-75.
103. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*. 2001;50(12):1499-504.

104. Weiss R, Taksali SE, Dufour S, Yeckel CW, Papademetris X, Cline G, et al. The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3731-7.
105. Sims EA. Mechanisms of hypertension in the syndromes of obesity. *Int J Obes.* 1981;5 suppl 1:9-18.
106. Camhi SM, Waring ME, Sisson SB, Hayman LL, Must A. Physical activity and screen time in metabolically healthy obese phenotypes in adolescents and adults. *J Obes.* 2013;2013:984613.
107. Aguilar-Salinas CA, Garcia EG, Robles L, Riano D, Ruiz-Gomez DG, Garcia-Ulloa AC, et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):4075-9.
108. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2482-8.
109. Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J.* 2013;34(5):389-97.
110. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1609-16.
111. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4145-50.
112. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1617-24.
113. Kantartzis K, Machann J, Schick F, Rittig K, Machicao F, Fritsche A, et al. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malignant obesity. *Diabetologia.* 2011;54(4):864-8.

114. Camhi SM, Katzmarzyk PT. Differences in body composition between metabolically healthy obese and metabolically abnormal obese adults. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(8):1142-5.
115. Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. Obesity: Can inflammatory status define metabolic health? *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(12):694-5.
116. Bobbioni-Harsch E, Pataky Z, Makoundou V, Laville M, Disse E, Anderwald C, et al. From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(10):2063-9.
117. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2906-12.
118. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:9.
119. Senechal M, Wicklow B, Wittmeier K, Hay J, MacIntosh AC, Eskicioglu P, et al. Cardiorespiratory fitness and adiposity in metabolically healthy overweight and obese youth. *Pediatrics*. 2013;132(1):e85-92.
120. Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, Schnedl WJ, Reeves G, Postolache TT, et al. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(1):E71-7.
121. Prince RL, Kuk JL, Ambler KA, Dhaliwal J, Ball GD. Predictors of metabolically healthy obesity in children. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1462-8.
122. Weghuber D, Zelzer S, Stelzer I, Paulmichl K, Kammerhofer D, Schnedl W, et al. High risk vs. "metabolically healthy" phenotype in juvenile obesity - neck subcutaneous adipose tissue and serum uric acid are clinically relevant. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(7):384-90.
123. D'Adamo E, Cali AM, Weiss R, Santoro N, Pierpont B, Northrup V, et al. Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1817-22.

124. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, et al. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2145-7.

125. Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, Kim JY, Jang Y, Lee JH. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(10):1529-34.

126. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1020-5.

127. Bouhours-Nouet N, Dufresne S, de Casson FB, Mathieu E, Douay O, Gatelais F, et al. High birth weight and early postnatal weight gain protect obese children and adolescents from truncal adiposity and insulin resistance: metabolically healthy but obese subjects? *Diabetes Care*. 2008;31(5):1031-6.

128. Eckel RH. Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet*. 1992;340(8833):1452-3.

129. Arnlov J, Ingelsson E, Sundstrom J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 2010;121(2):230-6.

130. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*. 2008;51(9):1752-4.

131. Zdravković D, Banićević M, Petrović O. Novi standardi rasta i uhranjenosti dece i adolescenata: priručnik za pedijatre i saradnike u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Udruženje pedijatara Srbije; 2009.

132. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart*. 2005;91 Suppl 5:v1-52.

133. Bogdanović R. Evropske smernice za prevenciju, dijagnozu i terapiju visokog krvnog pritiska kod dece i adolescenata. Beograd: Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta "Dr Vukan Čupić"; 2010.

134. Alberti K. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. *Diabetes Med.* 1999;15:S39-S53.

135. WHO [Internet]. WHO AnthroPlus for personal computers: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2009; Dostupno na: <http://www.who.int/growthref>.

136. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004;145(4):439-44.

137. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl):555-76.

138. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.

139. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487-95.

140. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1462-70.

141. Tura A, Kautzky-Willer A, Pacini G. Insulinogenic indices from insulin and C-peptide: comparison of beta-cell function from OGTT and IVGTT. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72(3):298-301.

142. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1:S62-9.

-
143. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50(11):2444-50.
144. Lottenberg SA, Glezer A, Turatti LA. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Suppl):S204-8.
145. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-3.
146. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005;61(2):381-8.
147. Baughcum AE, Chamberlin LA, Deeks CM, Powers SW, Whitaker RC. Maternal perceptions of overweight preschool children. *Pediatrics*. 2000;106(6):1380-6.
148. Wake M, Salmon L, Waters E, Wright M, Hesketh K. Parent-reported health status of overweight and obese Australian primary school children: a cross-sectional population survey. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(5):717-24.
149. Pan L, Blanck HM, Sherry B, Dalenius K, Grummer-Strawn LM. Trends in the prevalence of extreme obesity among US preschool-aged children living in low-income families, 1998-2010. *JAMA*. 2012;308(24):2563-5.
150. Dietz WH, Robinson TN. Clinical practice. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2100-9.
151. Kolagotla L, Adams W. Ambulatory management of childhood obesity. *Obes Res*. 2004;12(2):275-83.
152. Koplan JP, Liverman CT, Kraak VI. Preventing childhood obesity: health in the balance: executive summary. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(1):131-8.
153. O'Brien SH, Holubkov R, Reis EC. Identification, evaluation, and management of obesity in an academic primary care center. *Pediatrics*. 2004;114(2):e154-9.

154. Fagot-Campagna A, Saaddine JB, Flegal KM, Beckles GL. Diabetes, impaired fasting glucose, and elevated HbA1c in U.S. adolescents: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2001;24(5):834-7.
155. Feltbower RG, McKinney PA, Campbell FM, Stephenson CR, Bodansky HJ. Type 2 and other forms of diabetes in 0-30 year olds: a hospital based study in Leeds, UK. *Arch Dis Child*. 2003;88(8):676-9.
156. Malecka-Tendera E, Erhardt E, Molnar D. Type 2 diabetes mellitus in European children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2005;94(5):543-6.
157. l'Allemand-Jander D. Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34 Suppl 2:S32-6.
158. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity -- a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(2):199-206.
159. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:4-17.
160. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:17-32.
161. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adolescents using the definition from the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2008;31(3):587-9.
162. Pirkola J, Tammelin T, Bloigu A, Pouta A, Laitinen J, Ruokonen A, et al. Prevalence of metabolic syndrome at age 16 using the International Diabetes Federation paediatric definition. *Arch Dis Child*. 2008;93(11):945-51.
163. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(2):71-80.

164. Ekelund U, Anderssen S, Andersen LB, Riddoch CJ, Sardinha LB, Luan J, et al. Prevalence and correlates of the metabolic syndrome in a population-based sample of European youth. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):90-6.

165. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child.* 2007;92(12):1067-72.

166. Noto D, Niglio T, Cefalu AB, Martino E, Fayer F, Mina M, et al. Obesity and the metabolic syndrome in a student cohort from Southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(9):620-5.

167. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):108-13.

168. Makkes S, Renders CM, Bosmans JE, van der Baan-Slootweg OH, Seidell JC. Cardiometabolic risk factors and quality of life in severely obese children and adolescents in The Netherlands. *BMC Pediatr.* 2013;13:62.

169. van Emmerik NM, Renders CM, van de Veer M, van Buuren S, van der Baan-Slootweg OH, Kist-van Holthe JE, et al. High cardiovascular risk in severely obese young children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2012;97(9):818-21.

170. Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES. Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Pediatr.* 2008;152(2):165-70.

171. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11 Suppl 1):S9-30.

172. Meng L, Luo N, Mi J. Impacts of types and degree of obesity on non-alcoholic fatty liver disease and related dyslipidemia in Chinese school-age children? *Biomed Environ Sci.* 2011;24(1):22-30.

173. Zachurzok-Buczynska A, Klimek K, Firek-Pedras M, Malecka-Tendera E. Are metabolic syndrome and its components in obese children influenced by the overweight status or the insulin resistance? *Endokrynol Pol.* 2011;62(2):102-8.

174. Jamoussi H, Mahjoub F, Sallemi H, Berriche O, Ounaissa K, Amrouche C, et al. Metabolic syndrome in Tunisian obese children and adolescents. *Tunis Med.* 2012;90(1):36-40.
175. Tapia Ceballos L, Lopez Sigüero JP, Jurado Ortiz A. Prevalence of metabolic syndrome and its components in obese children and adolescents. *An Pediatr (Barc).* 2007;67(4):352-61.
176. Evia-Viscarra ML, Rodea-Montero ER, Apolinar-Jimenez E, Quintana-Vargas S. Metabolic syndrome and its components among obese (BMI \geq 95th) Mexican adolescents. *Endocr Connect.* 2013;2(4):208-15.
177. Costa RF, Santos NS, Goldraich NP, Barski TF, Andrade KS, Kruel LF. Metabolic syndrome in obese adolescents: a comparison of three different diagnostic criteria. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(4):303-9.
178. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5189-98.
179. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2427-32.
180. Lone SW, Atta I, Ibrahim MN, Leghari TM, Khan YN, Raza J. Hyperinsulinemia and waist circumference in childhood metabolic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011;21(3):146-50.
181. Bahillo-Currieses MP, Hermoso-Lopez F, Martinez-Sopena MJ, Cobreros-Garcia P, Garcia-Saseta P, Triguez-Garcia M, et al. Prevalence of insulin resistance and impaired glucose tolerance in a sample of obese Spanish children and adolescents. *Endocrine.* 2012;41(2):289-95.
182. Ortega-Cortes R, Hurtado-Lopez EF, Lopez-Beltran AL, Trujillo-Trujillo XA, Tlacuilo-Parra J, Colunga-Rodriguez C. Characterization of obese children with and without metabolic syndrome in a pediatric hospital. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52 Suppl 1:S48-56.

183. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci.* 1997;42(7):1428-32.

184. Lee YS, Kek BL, Poh LK, Saw SM, Loke KY. Association of raised liver transaminases with physical inactivity, increased waist-hip ratio, and other metabolic morbidities in severely obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(2):172-8.

185. Rodriguez G, Gallego S, Breidenassel C, Moreno LA, Gottrand F. Is liver transaminases assessment an appropriate tool for the screening of non-alcoholic fatty liver disease in at risk obese children and adolescents? *Nutr Hosp.* 2010;25(5):712-7.

186. Imhof A, Kratzer W, Boehm B, Meitinger K, Trischler G, Steinbach G, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver and characteristics in overweight adolescents in the general population. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(12):889-97.

187. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2010;28(1):155-61.

188. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond).* 2004;1(1):10.

189. Ter Maaten JC, Voorburg A, Heine RJ, Ter Wee PM, Donker AJ, Gans RO. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. *Clin Sci (Lond).* 1997;92(1):51-8.

190. Tang L, Kubota M, Nagai A, Mamemoto K, Tokuda M. Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome. *Pediatr Rep.* 2010;2(1):e12.

191. Civantos Modino S, Guijarro de Armas MG, Monereo Mejias S, Montano Martinez JM, Iglesias Bolanos P, Merino Viveros M, et al. Hyperuricemia and metabolic syndrome in children with overweight and obesity. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(9):533-8.

192. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1876-85.
193. Charnvises K, Weerakiet S, Tingthanatikul Y, Wansumrith S, Chanprasertyothin S, Rojanasakul A. Acanthosis nigricans: clinical predictor of abnormal glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21(3):161-4.
194. Hirschler V, Aranda C, Oneto A, Gonzalez C, Jadzinsky M. Is acanthosis nigricans a marker of insulin resistance in obese children? *Diabetes Care*. 2002;25(12):2353.
195. Sato Y, Komatsu M, Katakura M, Ohfusa H, Yamada S, Yamauchi K, et al. Diminution of early insulin response to glucose in subjects with normal but minimally elevated fasting plasma glucose. Evidence for early beta-cell dysfunction. *Diabet Med*. 2002;19(7):566-71.
196. Cali AM, Bonadonna RC, Trombetta M, Weiss R, Caprio S. Metabolic abnormalities underlying the different prediabetic phenotypes in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1767-73.
197. Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11 Suppl 1):S31-6.
198. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Hansen T, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: the Inter99 study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):439-44.
199. Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR, Jr., Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation*. 1999;99(11):1471-6.
200. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia*. 2003;46(2):190-4.

201. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia*. 2004;47(6):1064-70.

202. Romualdo MC, de Nobrega FJ, Escrivao MA. Insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2014.

203. Ferreira AP, Nobrega Ode T, Franca NM. Association of body mass index and insulin resistance with metabolic syndrome in Brazilian children. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):147-53.

204. Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J, Delvin EE, Hanley JA, Levy E. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(7):833-41.

SKRAČENICE KORIŠĆENE U TEKSTU

9. Skraćenice korišćene u tekstu

ADA	Američka asocijacija za dijabetes
ALT	alanin aminotransferaza
AS	aritmetička sredina
AST	aspartat aminotransferaza
DKP	dijastolni krvni pritisak
G0'	glikemija našte
G120'	glikemija u 120. minutu testa oralnog opterećenja glukozom
GMK	gojazni sa metaboličkim komplikacijama
HbA_{1c}	hemoglobin A _{1c}
HOMA-IR	homeostatski indeks rezistencije na insulin
HOMA-β	homeostatski indeks funkcije β-ćelija
I0'	insulinemija našte
I120'	insulinemija u 120. minutu testa oralnog opterećenja glukozom
IDF	Internacionalna federacija za dijabetes
IGI	insulinogeni indeks u 60. minutu testa oralnog opterećenja glukozom
IRG	gojazni rezistentni na insulin
ISG	gojazni senzitivni na insulin
ISI	„Matsuda“ indeks senzitivnosti na insulin
ITM	indeks telesne mase (BMI u anglosaksonskoj literaturi)
KP	krvni pritisak
MS	metabolički sindrom
MZG	metabolički zdravi gojazni
NRG	normalna regulacija glukoze
OGTT	test oralnog opterećenja glukozom
OS	obim struka
PGN	povećana glikemija našte
PRG	poremećaj u regulaciji glukoze
PTG	poremećaj tolerancije na glukozu
SAD	Sjedinjene Američke Države
SD	standardna devijacija
SKP	sistolni krvni pritisak
SSD	skor standardnih devijacija

SZO	Svetska zdravstvena organizacija
T2DM	tip 2 dijabetesa melitusa
TM	telesna masa
TV	telesna visina

Biografija autora

Rade Vuković, rođen 22. avgusta 1979. godine u Beogradu, maturirao je u Prvoj beogradskoj gimnaziji i Srednjoj muzičkoj školi „Josip Slavenski“ u Beogradu 1998. godine. Upisao je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 1998. godine. Tokom studija je aktivno učestvovao u naučno-istraživačkom radu, a u periodu od 2000. do 2005. godine bio je student demonstrator za predmet Histologija i embriologija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu sa prosečnom ocenom 8,51 2007. godine i posle pripravničkog staža položio je stručni ispit za doktora medicine. Specijalističke akademske studije iz kliničke endokrinologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je 2008. godine, a završio 2011. godine sa uspešno odbranjenim završnim radom pod nazivom „Učestalost poremećaja tolerancije glukoze i dijabetesa melitusa tipa 2 u populaciji dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom“. Mentor rada bio je prof. dr Dragan Zdravković. Zaposlen je u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ od 2009. godine, a 2012. godine je započeo specijalizaciju iz pedijatrije. Doktorske akademske studije iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je 2009. godine. U okviru postdiplomskih aktivnosti učestvovao je u izradi više od 40 naučnih radova objavljenih na međunarodnim i domaćim skupovima i inostranim časopisima, uključujući dva rada objavljena u vrhunskim međunarodnim časopisima kategorije M21, jedan u istaknutom međunarodnom časopisu kategorije M22 i pet u međunarodnim časopisima kategorije M23. O naučnom doprinosu publikovanih radova govori citiranost u brojnim časopisima, uključujući vrhunske međunarodne časopise „Obesity Reviews“, „Journal of the American Dental Association“ i „Public Library of Science“.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Rade Vuković

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Epidemiološke i kliničke karakteristike gojazne dece sa metaboličkim komplikacijama gojaznosti i bez njih“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 02.02.2015.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Rade Vuković

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „Epidemiološke i kliničke karakteristike gojazne dece sa metaboličkim komplikacijama gojaznosti i bez njih“

Mentor prof. dr Dragan Zdravković

Potpisani Rade Vuković

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 02.02.2015.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Epidemiološke i kliničke karakteristike gojazne dece sa metaboličkim komplikacijama gojaznosti i bez njih“

koja je moje autorsko delo.

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

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu 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 – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

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

U Beogradu, 02.02.2015.

Potpis doktoranda

