

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ljiljana B. Plavšić

**METABOLIČKE PROMENE  
KOD GOJAZNIH ADOLESCENTKINJA NA  
HIPOKALORIJSKOJ DIJETI I AEROBNOM  
INTERVALNOM TRENINGU**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2020.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Ljiljana B. Plavšić

**METABOLIC CHANGES  
IN OBESE ADOLESCENT GIRLS  
ON HYPOCALORIC DIET AND AEROBIC  
INTERVAL TRAINING**

DOCTORIAL DISSERTATION

Belgrade, 2020.

**MENTOR:**

**Prof. dr Đuro Macut**, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu

**KOMENTOR:**

**Prof. dr Predrag Minić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu

**ČLANOVI KOMISIJE:**

**Prof. dr Miloš Žarković**, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu

**Prof. dr Ana Savić-Radojević**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu

**Prof. dr Aleksandra Stojadinović**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu

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

*Mami i Nani*

# METABOLIČKE PROMENE KOD GOJAZNIH ADOLESCENTKINJA NA HIPOKALORIJSKOJ DIJETI I AEROBNOM INTERVALNOM TRENINGU

Ljiljana B. Plavšić

## REZIME

**Uvod:** Veoma visoka prevalencija gojaznosti u populaciji dece i adolescenata širom sveta predstavlja značajan javno-zdravstveni problem i dostiže razmere pandemije. Imajući u vidu da je gojaznost u detinjstvu udružena sa endokrinološkim, metaboličkim, kardiovaskularnim i drugim poremećajima zdravlja, može se očekivati posledično smanjenje kvaliteta i prosečne dužine života kod odraslih. Mnoge studije su pokazale korisne efekte različitih dijeta i oblika fizičke aktivnosti na sastav tela, metaboličke parametre i kardiorespiratorni kapacitet gojazne dece i adolescenata, ali je malo studija koje su obuhvatile sve navedene parametre. Fizički trening, nezavisno od dijetetskih intervencija, dovodi do poboljšanja kardiorespiratornog kapaciteta i sastava tela gojazne dece. Ciljevi studije su bili ispitivanje uticaja hipokalorijske dijeta i aerobnog intervalnog treninga na promene telesnog sastava, metaboličkih parametara, kardiorespiratornog kapaciteta, navika u ishrani, dnevnog energetskog unosa i nivoa bazalnog metabolizma gojaznih adolescentkinja.

**Materijal i metode:** U ovu studiju prospektivnog tipa uključeno je četrdeset četiri adolescentkinje sa područja grada Beograda, uzrasta trinaest do devetnaest godina, koje su imale indeks telesne mase veći od 95. percentila za odgovarajući uzrast i pol, zbog čega su upućivane iz ustanova primarne zdravstvene zaštite u Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije. Ispitanice su randomizovane u tromesečnu intervenciju i raspoređene u dve grupe: 1) adolescentkinje koje su bile na uravnoteženoj hipokalorijskoj dijeti (n = 22) i 2) adolescentkinje koje su bile na uravnoteženoj hipokalorijskoj dijeti i aerobnom intervalnom treningu (n = 22). Izvršena su antropometrijska merenja, biohemijska i hormonska ispitivanja. Procenjen je kardiorespiratorni kapacitet, nivo fizičke aktivnosti i ishrana adolescentkinja. Insulinska rezistencija je procenjivana pomoću homeostatskog indeksa insulinske rezistencije (HOMA-IR), indeksa osetljivosti na insulin (ISI) Matsuda,  $AUC_{glukoze}$  i  $AUC_{insulina}$ .

**Rezultati:** Posle tromesečne intervencije, kod grupe adolescentkinja koja je vežbala došlo je do značajnog povećanja bazalnog metabolizma ( $\Delta \pm SD$ ;  $14 \pm 46$  kcal vs.  $104 \pm 80$  kcal;  $p = 0,000$ , Dijeta vs. Dijeta + AIT, redom), ISI ( $-0,34 \pm 1,52$  vs.  $1,05 \pm 3,21$ ;  $p = 0,001$ ) i radnog opterećenja ( $0,6 \pm 11,3$  watts vs.  $14,6 \pm 20,2$  watts;  $p = 0,024$ ) i smanjenja  $AUC_{glukoze}$  ( $-0,29 \pm 4,69$  vs.  $-0,98 \pm 4,06$ ;  $p = 0,040$ ),  $AUC_{insulina}$  ( $-9,65 \pm 117,9$  vs.  $-98,7 \pm 201,8$ ;  $p = 0,003$ ) i hsCRP ( $0,12 \pm 1,92$  mg/l vs.  $-1,47 \pm 3,67$  mg/l;  $p = 0,039$ ) u poređenju sa grupom na dijeti. Uočena je statistički značajna

razlika između grupa posle intervencije u koncentracijama markera oksidativnog stresa: mokraćna kiselina ( $0,2 \pm 53,5 \mu\text{mol/l}$  vs.  $-26,7 \pm 77,7 \mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0,008$ ), glutation peroksidaza, GPx ( $-118,1 \pm 59,6 \text{ U/l}$  vs.  $-73,8 \pm 78,5 \text{ U/l}$ ;  $p = 0,002$ ) i superoksid dismutaza, SOD ( $49,0 \pm 65,4 \text{ U/l}$  vs.  $39,2 \pm 20,2 \text{ U/l}$ ;  $p = 0,035$ ). Što se tiče promena unutar grupa, u obe grupe je došlo do statistički značajnih poboljšanja u indeksu telesne mase (ITM), ITM-skoru standardnih devijacija, procentu telesne masti, sistolnom krvnom pritisku i koncentraciji slobodnog tiroksina, tiol grupa, GPx i SOD. Pozitivan uticaj na obim struka (OS), OS/telesnu visinu, dijastolni krvni pritisak, hsCRP, radno opterećenje pri ergospirometriji, maksimalnu i srčanu frekvenciju u miru, primećen je samo u grupi adolescentkinja koje su pored dijete imale i aerobni intervalni trening. Nisu registrovane statistički značajne promene u potrošnji kiseonika pri vršnom opterećenju, lipidnom profilu i hormonskim parametrima između grupa posle intervencije.

**Zaključak:** Aerobni intervalni trening u kombinaciji sa hipokalorijskom dijetom, posle tri meseca, dovodi do redukcije glavnih faktora kardiovaskularnog rizika – abdominalne masti, visokih koncentracija insulina, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Hipokalorijska dijeta u manjoj meri dovodi do smanjenja indeksa telesne mase, procenta telesne masti i sistolnog krvnog pritiska kod adolescentkinja sa gojaznošću. Nutritivna terapija treba da bude sastavni deo intervencija kod adolescenata sa gojaznošću, s obzirom na to da utiče na promene ponašanja u ishrani, posebno u kombinaciji sa fizičkom aktivnošću visokog intenziteta. Mala stopa odustajanja i velika adherencija ukazuju na to da organizovanje aerobnog intervalnog treninga pod nadzorom, može da doprinese povoljnim metaboličkim ishodima kod adolescentkinja sa gojaznošću.

**Ključne reči:** gojaznost, adolescenti, aerobni intervalni trening, hipokalorijska dijeta, kardiorespiratorni fitnes, insulinska osetljivost, kardiovaskularni rizik.

**Naučna oblast:** medicina

**Uža naučna oblast:** endokrinologija

# METABOLIC CHANGES IN OBESE ADOLESCENT GIRLS ON HYPOCALORIC DIET AND AEROBIC INTERVAL TRAINING

Ljiljana B. Plavšić

## SUMMARY

**Objectives:** The very high prevalence of obesity in population of children and adolescents worldwide is a significant public health problem and is reaching a pandemic levels. Given that childhood obesity is associated with endocrinological, metabolic, cardiovascular and other health disorders, a consequent decrease in quality and average life expectancy in adults can be expected. Many studies have shown the beneficial effects of different diets and forms of physical activity on body composition, metabolic parameters, and cardiorespiratory capacity of obese children and adolescents, but few studies have included all of these parameters. Physical training, independently of dietary interventions, leads to an improvement in cardiorespiratory capacity and body composition of obese children. The aim of the study was to examine the effect of hypocaloric diet and aerobic interval training on changes in body composition, metabolic parameters, cardiorespiratory capacity, eating habits, daily energy intake and basal metabolism levels of adolescent girls with obesity.

**Methods:** Forty-four adolescent girls from Belgrade, aged thirteen to nineteen years, who had a body mass index greater than the 95th percentile for the appropriate age and gender were included in this prospective study and for that reason they were referred from Primary Health Care Centers to Mother and Child Healthcare Institute of Serbia. Subjects were randomized to a three-month intervention and divided into two groups: 1) adolescent girls on a balanced hypocaloric diet (n = 22) and 2) adolescent girls who were on a balanced hypocaloric diet and aerobic interval training (n = 22). Anthropometric measurements, biochemical and hormonal testings were performed. Cardiorespiratory capacity, physical activity level, and adolescent diet were assessed. Insulin resistance was determined using the homeostatic model assessment (HOMA-IR), the insulin sensitivity index (ISI) of Matsuda,  $AUC_{\text{glucose}}$  and  $AUC_{\text{insulin}}$ .

**Results:** After 3-month intervention, Diet + AIT group significantly increased basal metabolic rate ( $\Delta \pm SD$ ;  $14 \pm 46$  kcal vs.  $104 \pm 80$  kcal;  $p = 0.000$ , Diet vs. Diet + AIT, respectively), Insulin sensitivity index ( $-0.34 \pm 1.52$  vs.  $1.05 \pm 3.21$ ;  $p = 0.001$ ) and work load ( $0.6 \pm 11.3$  watts vs.  $14.6 \pm 20.2$  watts;  $p = 0.024$ ) and decreased  $AUC_{\text{glc}}$  ( $-0.29 \pm 4.69$  vs.  $-0.98 \pm 4.06$ ;  $p = 0.040$ ),  $AUC_{\text{ins}}$  ( $-9.65 \pm 117.9$  vs.  $-98.7 \pm 201.8$ ;  $p = 0.003$ ) and hsCRP ( $0.12 \pm 1.92$  mg/L vs.  $-1.47 \pm 3.67$  mg/L;  $p = 0.039$ ) in comparison to Diet group. A statistically significant difference was observed between the

groups after the intervention in the concentration of oxidative stress markers: uric acid ( $0.2 \pm 53.5$   $\mu\text{mol/L}$  vs.  $-26.7 \pm 77.7$   $\mu\text{mol/L}$ ;  $p = 0.008$ ), glutathione peroxidase, GPx ( $-118.1 \pm 59.6$  U/L vs.  $-73.8 \pm 78.5$  U/L;  $p = 0.002$ ) and superoxide dismutase, SOD ( $49.0 \pm 65.4$  U/L vs.  $39.2 \pm 20.2$  U/L;  $p = 0.035$ ). Regarding within-group changes, both groups had significant improvements in body mass index (BMI), BMI-standard deviation score, body fat percentage, systolic blood pressure, and free thyroxine, thiol groups, GPx and SOD concentrations. Positive impact on waist circumference, waist circumference/height ratio, diastolic blood pressure, hsCRP, work load, maximal and rest heart rate was observed only after Diet + AIT intervention. No significant change was noted in peak oxygen uptake, lipid profile and hormonal parameters between groups after intervention.

**Conclusion:** Aerobic interval training combined with a hypocaloric diet, after three months, leads to a reduction in the main cardiovascular risk factors - abdominal fat, high insulin concentrations, systolic and diastolic blood pressure. The hypocaloric diet to a lesser extent leads to a decrease in body mass index, body fat percentage and systolic blood pressure in obese adolescents. Nutritional therapy should be an integral part of interventions in adolescents with obesity, since it affects changes in eating behavior, especially when combined with high-intensity physical activity. Low drop-out rates and high adherence indicate that the organization of supervised aerobic interval training may contribute to favorable metabolic outcomes in adolescent girls with obesity.

**Keywords:** obesity, adolescents, aerobic interval training, hypocaloric diet, cardiorespiratory fitness, insulin sensitivity, cardiovascular risk.

**Scientific Field:** medicine

**Narrow Scientific Field:** endocrinology



# SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. GOJAZNOST U DETINJSTVU I ADOLESCENCIJI.....	1
1.1.1. Prevalencija prekomerne uhranjenosti i gojaznosti u populaciji dece i adolescenata ..	2
1.2. METABOLIČKE KOMPLIKACIJE GOJAZNOSTI U POPULACIJI DECE I ADOLESCENATA.....	2
1.2.1. Hiperinsulinemija i insulinska rezistencija kod adolescenata sa gojaznošću .....	3
1.2.1.1. Signalni putevi insulina .....	3
1.2.1.2. Osetljivost na insulin u periodu adolescencije .....	5
1.2.2. Uticaj aerobnih vežbi na homeostazu glukoze i osetljivost na insulin .....	6
1.3. ULOGA OKSIDATIVNOG STRESA .....	8
1.3.1. Antioksidativna zaštita .....	10
1.3.1.1. Enzimski antioksidantni sistem .....	11
1.3.1.2. Neenzimski antioksidantni sistem .....	12
1.3.2. Oksidativni stres i gojaznost.....	14
1.4. LEČENJE GOJAZNOSTI U DETINJSTVU I ADOLESCENCIJI .....	15
1.4.1. Energetske i nutritivne potrebe adolescenata .....	15
1.4.2. Hipokalorijska dijeta u lečenju gojaznosti dece i adolescenata.....	17
1.4.3. Fizička aktivnost i kardiorespiratorni kapacitet.....	18
1.4.4. Aerobni intervalni trening u lečenju gojaznosti dece i adolescenata.....	20
1.4.5. Uticaj dijetete i vežbi na kontrolu apetita.....	21
1.5. MULTIDISCIPLINARNE INTERVENCIJE U LEČENJU GOJAZNOSTI .....	23
1.5.1. Preporuke za dijetetske intervencije kod gojazne dece i adolescenata.....	24
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>26</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE .....</b>	<b>27</b>

3.1.	ISPITANICE.....	27
3.1.1.	Demografski podaci.....	28
3.1.2.	Antropometrijski podaci .....	28
3.1.3.	Podaci o kliničkim karakteristikama .....	29
3.1.4.	Podaci iz porodične anamneze.....	30
3.2.	ODREĐIVANJE BIOHEMIJSKIH PARAMETARA .....	30
3.2.1.	Priprema plazme .....	30
3.2.2.	Određivanje biohemijskih parametara u plazmi .....	30
3.3.	ODREĐIVANJE HORMONA .....	31
3.4.	ODREĐIVANJE PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA .....	32
3.4.1.	Određivanje koncentracije proteinskih tiol grupa u plazmi.....	32
3.4.2.	Određivanje aktivnosti glutation peroksidaze u plazmi.....	32
3.4.3.	Određivanje aktivnosti superoksid dismutaze u plazmi .....	33
3.5.	ULTRAZVUČNI PREGLED ABDOMENA I MALE KARLICE .....	35
3.6.	IZVEDENE VREDNOSTI .....	35
3.7.	ERGOSPIROMetriJA .....	36
3.8.	INTERVENCIJE.....	37
3.8.1.	Dijetetska intervencija .....	37
3.8.2.	Aerobni intervalni trening.....	38
3.9.	STATISTIČKA OBRADA PODATAKA .....	39
<b>4.</b>	<b>REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>40</b>
4.1.	KLINIČKE, BIOHEMIJSKE I HORMONSKE KARAKTERISTIKE ISPITANICA .....	40
4.1.1.	Kliničke karakteristike adolescentkinja.....	41
4.1.2.	Biohemijske karakteristike adolescentkinja .....	42
4.1.3.	Hormonski status adolescentkinja .....	43

4.2.	BIOHEMIJSKE I HORMONSKE PROMENE TOKOM OGTT .....	44
4.3.	PARAMETRI OKSIDATIVNOG STRESA .....	45
4.4.	ISHRANA, FIZIČKA AKTIVNOST I KARDIORESPIRATORNI KAPACITET .....	45
4.5.	ULTRAZVUČNE KARAKTERISTIKE ISPITANICA .....	47
4.6.	KLINIČKE, BIOHEMIJSKE I HORMONSKE KARAKTERISTIKE ISPITANICA POSLE TROMESEČNE INTERVENCIJE .....	47
4.6.1.	Kliničke karakteristike adolescentkinja pre i posle intervencije .....	47
4.6.2.	Biohemijske karakteristike adolescentkinja pre i posle intervencije .....	49
4.6.3.	Hormonske karakteristike adolescentkinja pre i posle intervencije .....	50
4.7.	BIOHEMIJSKE I HORMONSKE PROMENE TOKOM OGTT POSLE TROMESEČNE INTERVENCIJE.....	51
4.8.	PROMENE U PARAMETRIMA OKSIDATIVNOG STRESA POSLE TROMESEČNE INTERVENCIJE.....	53
4.9.	PROMENE U ISHRANI, FIZIČKOJ AKTIVNOSTI I KARDIORESPIRATORNOM KAPACITETU .....	54
4.10.	PROMENE U ULTRAZVUČNIM KARAKTERISTIKAMA ISPITANICA .....	57
<b>5.</b>	<b>DISKUSIJA.....</b>	<b>58</b>
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>75</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>78</b>

## 1. UVOD

Veoma visoka prevalencija gojaznosti u populaciji dece i adolescenata širom sveta predstavlja značajan javno-zdravstveni problem i dostiže razmere pandemije. Prevalencija gojaznosti u populaciji dece i adolescenata se kreće od 5% do 30% u različitim regionima sveta, a u pojedinim zemljama konstantno raste tokom prethodnih trideset godina (1–3).

Imajući u vidu da je gojaznost u detinjstvu udružena sa endokrinološkim, kardiovaskularnim i drugim poremećajima zdravlja, kao posledica gojaznosti se može očekivati smanjenje kvaliteta i prosečne dužine života u odraslom dobu. Dokazano je da proces ateroskleroze kod mladih sa gojaznošću počinje u adolescenciji i da je rani razvoj faktora kardiometaboličkog rizika u adolescenciji povezan sa povećanim rizikom od prerane smrtnosti (4,5). Postoje pretpostavke da će zbog pandemije gojaznosti kod dece i mladih, deca današnjice živeti kraće od svojih roditelja (4).

### 1.1. GOJAZNOST U DETINJSTVU I ADOLESCENCIJI

Primarna (idiopatska ili nutritivna) gojaznost je najčešći uzrok gojaznosti u detinjstvu. Pored primarne, postoje i retki oblici sekundarne gojaznosti, koji su najčešće prouzrokovani endokrinim bolestima, genetskim poremećajima, lezijama centralnog nervnog sistema ili jatrogenim uzrocima (6).

U populaciji dece i adolescenata se stepen uhranjenosti najčešće procenjuje određivanjem percentilne vrednosti indeksa telesne mase (ITM) za odgovarajući uzrast i pol (engl. „Body Mass Index“ – BMI). Dobijena vrednost se posle toga upoređuje sa graničnim vrednostima za postavljanje dijagnoze prekomerne uhranjenosti i gojaznosti kod dece i adolescenata odgovarajućeg uzrasta i pola. Ukoliko se posmatraju evropski kriterijumi, prekomerno uhranjenom se smatraju deca i adolescenti koji imaju  $ITM \geq 90.$  percentila, ali manji od 97. percentila, dok deca i adolescenti sa gojaznošću imaju  $ITM \geq 97.$  percentila za odgovarajući uzrast i pol. Granična vrednost za postavljanje dijagnoze prekomerne uhranjenosti kod dece i adolescenata je 90. percentil indeksa telesne mase (6,7).

U Sjedinjenim Američkim Državama deca i adolescenti sa prekomernom uhranjenošću su ona kod koje je ITM  $\geq$  85. percentila, ali manji od 95. percentila, dok deca i adolescenti sa gojaznošću imaju ITM jednak ili veći od vrednosti 95. percentila za odgovarajući uzrast i pol. U populaciji dece i mladih se kao kriterijum za definisanje prekomerne uhranjenosti i gojaznosti najčešće koriste granične vrednosti 85. i 95. percentila indeksa telesne mase. Navedene vrednosti su korišćene i u okviru istraživanja zdravlja stanovništva Srbije sprovedenog od strane Ministarstva zdravlja Republike Srbije (7). Ekstremna gojaznost, koja podrazumeva težak stepen gojaznosti, kod dece i adolescenata je prisutna ukoliko je ITM veći od 99. percentila, odnosno vrednosti tri standardne devijacije (8).

### **1.1.1. Prevalencija prekomerne uhranjenosti i gojaznosti u populaciji dece i adolescenata**

Prema rezultatima „Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije“ u 2013. godini, u Srbiji je registrovan porast procenta dece sa gojaznošću (4,9%) u poređenju sa 2006. godinom (2,6%). Značajno veći procenat dece sa prekomernom uhranjenošću (13,2%) i gojaznošću (7,5%) zabeležen je među decom uzrasta 11-14 godina (7). Srbija je treća zemlja u svetu po brzini porasta prevalencije gojaznosti dece u periodu od 2000. do 2013. godine (2).

Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. Center for Disease Control and Prevention – CDC) i Nacionalni centar za zdravstvenu statistiku (engl. National Center for Health Statistics - NCHS) objavili su da je gojaznost prisutna kod oko 18,5% dece i adolescenata uzrasta 2-19 godina u Americi. Prema prognozama, prevalencija gojaznosti dece uzrasta 5-17 godina će porasti sa 13,9%, koliko je bila u 2010. godini na 15,8% u 2025. godini. U 2010. godini je bilo 76 miliona dece sa gojaznošću (4,8%), dok će 2025. godine biti 91 milion dece sa gojaznošću (5,4%) (9).

## **1.2. METABOLIČKE KOMPLIKACIJE GOJAZNOSTI U POPULACIJI DECE I ADOLESCENATA**

Gojaznost u detinjstvu i adolescenciji prate posledice na kardiovaskularnom sistemu (hipertenzija, hipertrofija leve komore srca), metabolički i endokrini poremećaji (hiperholesterolemija i dislipidemija, hiperinsulinizam i rezistencija na insulin, poremećaj

tolerancije na glukozu, dijabetes melitus tipa 2), respiratorni poremećaji (astma, sindrom opstrukcione apneje u spavanju), gastrointestinalni poremećaji (steatohepatitis, kalkuloza žučne kesice) i ortopedski problemi (epifizioliza kuka, genua vara, Blount-ova bolest). Često su sa organskim poremećajima udruženi i psihosocijalni, kao što su: nepovoljna slika o sebi, izdvajanje iz socijalne sredine, agresija, autoagresija, suicid i bulimija (6,10).

Oko 60% dece sa prekomernom uhranjenošću ima najmanje jedan, a više od 25% više od jednog faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, dislipidemija i insulinska rezistencija) (11). Prema nedavnim procenama, tip 2 dijabetesa je zastupljen kod više od 20.000 dece sa gojaznošću u Evropskoj uniji, dok oko 400.000 ima oštećenu glukoznu toleranciju. Više od milion dece sa gojaznošću ima neki faktor kardiovaskularnog rizika, uključujući hipertenziju i povišen nivo holesterola u krvi, dok 1,4 miliona ima početni stadijum oštećenja jetre (2).

Nedovoljna fizička aktivnost, gojaznost, nepravilna ishrana, smanjen kardiorespiratorni kapacitet, hipertenzija, hronična inflamacija i dislipidemija, koje se sve češće javljaju u adolescenciji, obično su prisutne i u odraslom dobu (12–14). Odrasle osobe sa gojaznošću, koje su imale gojaznost u detinjstvu su u većem riziku od nastanka dijabetesa tipa 2, hipertenzije, dislipidemije i ateroskleroze karotidnih arterija (13).

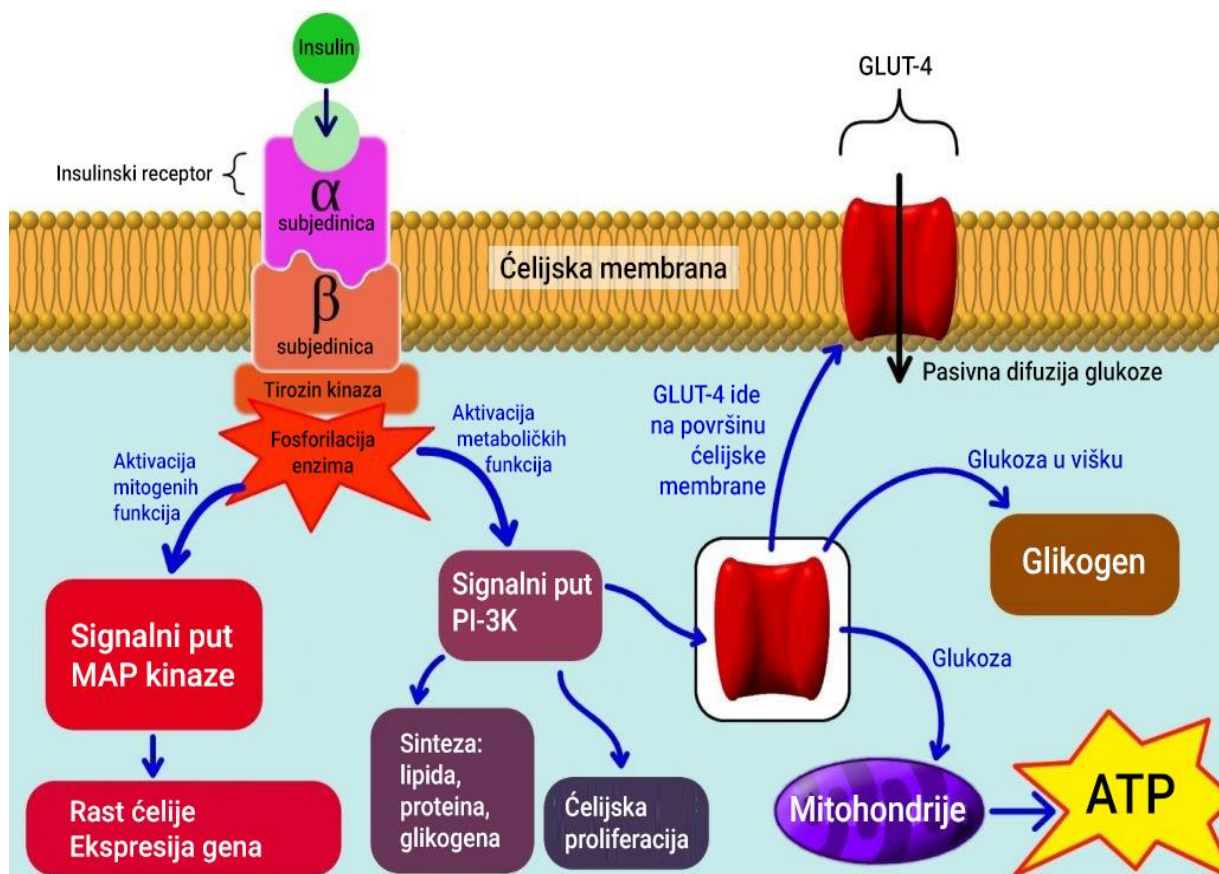
### **1.2.1. Hiperinsulinemija i insulinska rezistencija kod adolescenata sa gojaznošću**

Insulinska rezistencija predstavlja smanjenje odgovora specifičnih tkiva na insulin. Zbog rezistencije na insulin dolazi do smanjenja inhibicije lipolize u masnom tkivu, slabijeg preuzimanja glukoze u skeletnim mišićima i povećanja proizvodnje glukoze u jetri. Stepem gojaznosti u adolescenciji predstavlja glavnu komponentu u razvoju insulinske rezistencije, posredovane inflamatornim citokinima koji potiču iz masnih depoa (15).

#### **1.2.1.1. Signalni putevi insulina**

Signalni putevi insulina predstavljaju složen proces koji posreduje ulasku glukoze u ćeliju, a njegovo oštećenje dovodi do insulinske rezistencije (16). Ovaj proces započinje vezivanjem insulina za alfa subjedinicu insulinskog receptora (Slika 1). Insulinski receptor je deo transmembranske

tirozin kinaze i sastoji se od dve subjedinice, alfa i beta, za koje se vezuje insulin, a u određenoj meri i insulinu slični faktori rasta 1 i 2 (engl. Insulin-like growth factor 1 and 2, IGF-1 i IGF-2) (17). Vezivanje insulina za insulinski receptor indukuje strukturne promene u beta subjedinici, pripremajući mesto za vezivanje supstrata insulinskog receptora (engl. Insulin receptor substrates, IRSs). Različiti tipovi insulin-zavisnih kinaza fosforilišu IRSs i na taj način ih aktiviraju. Aktivirani IRS-1 aktivira protein kinazu B, koja olakšava ulaz glukoze u ćeliju translokacijom glukoznog transportera proteina 4 (engl. Glucose transporter protein 4, GLUT-4) u ćelijsku membranu i inhibira kinazu glikogen sintetaze koja dovodi do sinteze glikogena (18,19).



**Slika 1.** Prenos signala insulina (19)

GLUT-4, glukozni transporter protein 4; PI-3K, fosfatidil inozitol 3 kinaza;

MAP kinaze, mitogenom-aktivirana proteinska kinaza

### 1.2.1.2. Osetljivost na insulin u periodu adolescencije

Tokom srednje faze puberteta postoji period relativne insulinske rezistencije. Osetljivost na insulin je slabija u periodu od 2-4. stadijuma puberteta po Tanneru, a zatim se vraća na prepubertetske nivoe do 5. stadijuma razvoja puberteta po Tanneru. Gojaznost može da pogorša već prisutnu insulinsku rezistenciju kod adolescenata. Pobošljanje insulinske rezistencije je teško ostvariti, posebno kod adolescenata sa gojaznošću, čak i uz gubitak u telesnoj masi. Zbog toga je veoma važno proceniti uticaj gubitka u telesnoj masi na insulinsku rezistenciju u periodu adolescencije. Pretpostavlja se da pri gubitku od 8% u telesnoj masi dolazi do značajnog poboljšanja osetljivosti na insulin. Iako je došlo do snižavanja koncentracije insulina naše i homeostatskog indeksa insulinske rezistencije (HOMA-IR), nije utvrđen prag za poboljšanje ove dve vrednosti. Indeks osetljivosti na insulin (ISI) Matsuda u svojoj formuli sadrži nivo insulina naše koji je važan u proceni insulinske senzitivnosti. Dokazano je da kod adolescenata, posle gubitka u telesnoj masi, ISI bolje odražava promene u metabolizmu glukoze i osetljivosti na insulin od koncentracija glikemije i insulinemije naše. S obzirom na to da u periodu adolescencije još uvek ne dolazi do većeg oštećenja beta ćelija pankreasa, određivanje glikemije i insulinemije naše ne predstavlja adekvatnu meru za procenu suptilnih promena metabolizma glukoze (20).

Dokazano je da su koncentracija slobodnih masnih kiselina (SMK) i količina visceralne masti negativno povezane sa osetljivošću na insulin kod gojaznih adolescenata. Nalazi ukazuju na to da je rezistencija masnog tkiva na efekat insulina u direktnoj vezi sa stepenom gojaznosti, nezavisno od tolerancije na glukozu. Prilikom porasta procenta masti u depoima, masno tkivo gubi kapacitet da nastavi proces lipogeneze posredovan insulinom, istom efikasnošću i brzinom koja je bila prisutna pri manjoj količini masnog tkiva. Ovo je najverovatnije posledica promena u veličini ćelije i stvaranja većih adipocita, koji su manje osetljivi na insulin. Koncentracija markera inflamacije kod gojazne dece je takođe povezana sa stepenom gojaznosti i glukoznom tolerancijom, kao i sa stepenom insulinske rezistencije masnog tkiva. Tako uzajamno delovanje ukupne telesne masti sa jedne strane i distribucije masti sa druge, određuju metabolički fenotip dece sa prekomernom telesnom masom, i to putem efekata intracelularnog transporta i taloženja lipida i proinflamatornih citokina (15).



Fiziološke promene u okviru gojaznosti, kao što su povećana koncentracija proinflammatoryh citokina i SMK, smanjuju osetljivost tkiva na insulin i povećavaju potrebu za insulinom u cilju održavanja homeostaze glukoze. Kod dece i adolescenata su povišene koncentracije insulina još uvek u stanju da održavaju glikemiju u okviru odgovarajućih, referentnih vrednosti. Ovo može da objasni statistički neznčajnu povezanost između treninga i snižavanja glikemija. Iz ovog razloga se kod adolescenata ne treba fokusirati na odgovor glukoze tokom testa oralnog opterećenja glukozom (OGTT), zato što hiperinsulinemijski odgovor nastaje mnogo pre nego što se povise koncentracije glukoze (21).

### **1.2.2. Uticaj aerobnih vežbi na homeostazu glukoze i osetljivost na insulin**

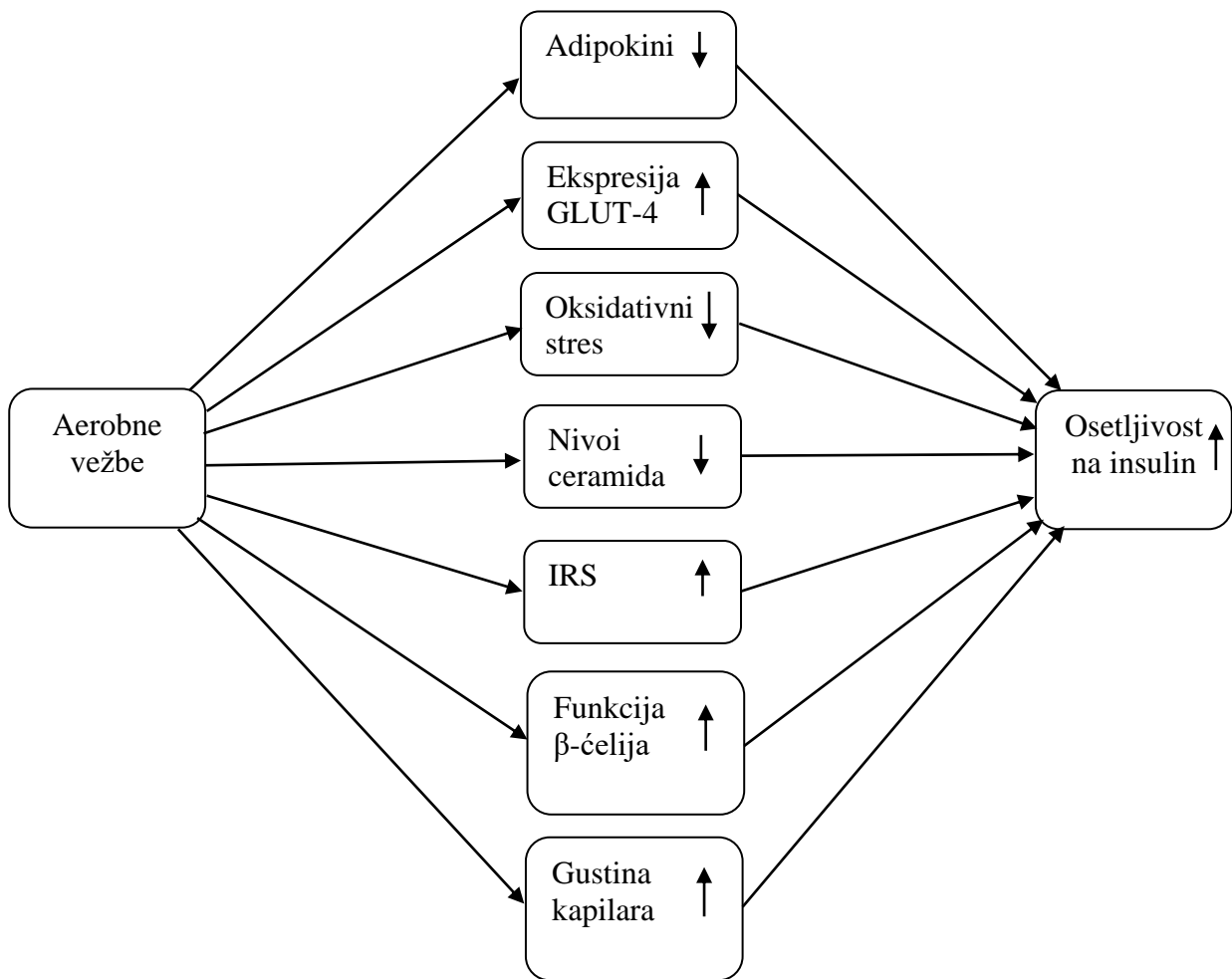
Sedentarni način života i porast prevalencije gojaznosti su povezani sa porastom prevalencije dijabetesa melitusa tipa 2 (22). Brojna istraživanja ukazuju na povezanost sedentarnog stila života sa insulinskom rezistencijom, koja vodi ka tipu 2 dijabetesa melitusa (23). Aerobne vežbe se preporučuju u cilju prevencije dijabetesa i postizanja bolje glikemijske kontrole. One poboljšavaju i osetljivost insulina u insulin-zavisnim perifernim tkivima – adipocitima, kardiomiocitima i miocitima (24).

Aerobne vežbe obuhvataju vidove fizičke aktivnosti koji duže traju i potpuno zavise od dostupnosti kiseonika, kao što su: vožnja bicikla, plivanje, trčanje, šetnja ili planinarenje (25). Osnovni metabolički supstrat u aerobnim vežbama su masne kiseline. Anaerobne vežbe su kratkotrajne fizičke aktivnosti visokog intenziteta, kao što je bodibilding, u kojima je glukoza osnovni metabolički supstrat (26).

Aerobne vežbe mogu efikasno da smanje procenat ukupne telesne masti korišćenjem SMK kao glavnog supstrata i snižavanjem nivoa citokina, koji su uključeni u stvaranje insulinske rezistencije. One mogu i da poboljšaju proces prenosa signala insulina direktnim ili indirektnim putem (Slika 2). Akutne vežbe povećavaju nivo slobodnih radikala, a dugotrajne aerobne vežbe značajno redukuju faktore oksidativnog stresa i poboljšavaju redoks stanje. Snižavanje koncentracije faktora oksidativnog stresa poboljšava osetljivost na insulin. Skorašnja randomizovana kontrolisana studija je pokazala da dvanaest nedelja aerobnog treninga popravlja

osetljivost na insulin i funkciju beta ćelija pankreasa kod adolescenata sa prekomernom uhranjenošću i gojaznošću (27).

Aerobne vežbe mogu da poboljšaju funkciju beta ćelija i preveniraju apoptozu ostrvaca pankreasa. Takođe mogu indirektno da poboljšaju osetljivost na insulin indukcijom angiogeneze koja dovodi do povećanja gustine kapilara i rasta novih kapilarnih mreža. Dostupni podaci ukazuju na to da aerobne vežbe povećavaju osetljivost perifernih tkiva na insulin, dovodeći do poboljšanja homeostaze glukoze i redukcije insulinske rezistencije pomoću najmanje sedam različitih molekularnih mehanizama (28) (Slika 2).



**Slika 2.** Uticaj aerobnih vežbi na osetljivost na insulin u perifernim tkivima pomoću sedam različitih molekularnih mehanizama (28)

GLUT-4, glukozni transporter protein 4; IRS, supstrat insulinskog receptora

Tokom aerobnih vežbi se kao supstrat koriste slobodne masne kiseline, što dovodi do redukcije stvaranja adipokina, smanjenja inflamacije i poboljšanja insulinske rezistencije. Aerobne vežbe mogu da povećaju broj GLUT-4 u membranama insulin-zavisnih ćelija i da poprave insulinsku rezistenciju indukovanu oksidativnim stresom normalizacijom redoks stanja. Poboljšanje funkcije beta ćelija, podešavanje IRS-1 fosforilacije, snižavanje nivoa ceramida i indukcija angiogeneze su ostali molekularni mehanizmi kojima aerobne vežbe poboljšavaju insulinsku senzitivnost dovodeći do povećanja osetljivosti na insulin i unapređenja metabolizma glukoze zbog čega dolazi do smanjivanja incidencije komplikacija dijabetesa i drugih metaboličkih i nemetaboličkih efekata (28).

Aerobne vežbe utiču na metaboličke i nemetaboličke parametre. One dovode do smanjenja ukupne telesne masti i gubitka u telesnoj masi, snižavaju koncentraciju faktora inflamacije (C-reaktivnog proteina, interleukina-6, faktora nekroze tumora- $\alpha$  i interleukina-18), SMK i glukoze. Takođe, aerobne vežbe pospešuju signalizaciju određenih kinaza (adenozin-monofosfat kinaze, kalmodulin-zavisne protein kinaze, histon-deacetilaze 4, miocitnog pojačivača faktora 2 i pojačivača GLUT-4) i “down”-regulaciju p53 proteina (29).

Primena aerobnih vežbi je najefikasniji način za postizanje gubitka u telesnoj masi i smanjenja insulinske rezistencije i masne infiltracije jetre kod adolescenata sa prekomernom uhranjenošću i gojaznošću (30).

### 1.3. ULOGA OKSIDATIVNOG STRESA

Tokom protekle decenije je otkriveno da je oksidativni stres u pozadini brojnih bolesti, uključujući kancer, kardiovaskularne bolesti, aterosklerozu, dijabetes melitus, neurodegenerativne bolesti, artritis, plućne, bubrežne i bolesti jetre. Incidencija ovih oboljenja raste sa godinama, tako da se smatra da je oksidativni stres glavni faktor u procesu starenja i bolestima vezanim za starenje. Zbog toga su markeri oksidativnog stresa važni za procenu biološkog redoks statusa, stadijuma bolesti i njenog napredovanja i efekata sistema antioksidativne zaštite (31).

Redoks ravnoteža je važna u očuvanju vitalnih funkcija ćelije (31). Oksidativni stres se definiše kao neravnoteža u redoks karakteristikama ćelijskog okruženja, koja može da bude posledica povećane produkcije reaktivnih vrsta kiseonika (eng. Reactive oxygen species – ROS),

izloženosti štetnim agensima (npr. zagađivačima sredine ili radijaciji), ili ograničenih sposobnosti sistema antioksidantne zaštite. Reaktivne vrste kiseonika i reaktivne vrste azota (eng. Reactive nitrogen species – RNS), proizvode se u stanju oksidativnog stresa i oštećuju esencijalne ćelijske biomolekule – ugljene hidrate, masti, proteine i polinukleotide. Reaktivne vrste kiseonika igraju važnu ulogu u inflamatornom odgovoru, apoptozi, ćelijskom rastu i oksidaciji LDL-holesterola, koji učestvuje u procesu aterogeneze. Produkcija ROS u zidu krvnih sudova je povećana u svim stanjima koja povećavaju rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti, kao što su: hipertenzija, dijabetes melitus, pušenje i dislipidemija (31,32).

Reaktivne vrste kiseonika predstavljaju grupu malih, reaktivnih molekula koji igraju važnu ulogu u regulaciji različitih funkcija ćelije i bioloških procesa. Dominantni izvor ROS u svim tipovima ćelija su mitohondrije. Superoksid anjon ( $O_2^-$ ) se stvara na nivou elektronskog transportnog lanca u mitohondrijama i može da se pretvori u vodonik peroksid ( $H_2O_2$ ) pod dejstvom superoksid dismutaze ili da podleže spontanoj dismutaciji. Vodonik peroksid je moćan oksidans, koji utiče na stvaranje drugih ROS, pa u prisustvu jona metala, na primer gvožđa ili bakra, može da proizvede visoko reaktivne hidroksil radikale (OH) Fentonovom reakcijom. Pored toga,  $H_2O_2$  kao sekundarni glasnik utiče na brojne biološke procese koji dovode do promene morfologije i proliferacije ćelija, promene signalnih puteva i apoptoze. Reaktivne vrste takođe mogu da budu proizvedene enzimskim putem, od strane ksantin oksidaze, slobodne sintetaze azot monoksida, kao i NADPH oksidaze. Proizvodnja ROS nije vezana samo za oštećenje ćelije ili ćelijsku smrt, već je utvrđena i uloga ROS u fiziološkim procesima i prenosu signala (signalnim putevima) (33,34). U svakoj ćeliji organizma se kontrolisano i u kontinuitetu stvaraju reaktivne vrste kiseonika, odnosno kiseonični slobodni radikali. Međutim, u nekim situacijama dolazi povećanog stvaranja slobodnih radikala u ćeliji i oštećenja proteina, ugljenih hidrata i visoko-nezasićenih masti (35).

Reaktivne vrste su glavni izvor odbrambenih prooksidanasa koji se stvaraju u neutrofilima. Nakon aktivacije, neutrofili proizvode različite ROS pomoću mijeloperoksidaze i RNS preko inducibilne sintetaze azot monoksida. Mijeloperoksidaza katalizuje  $H_2O_2$  zavisani oblik hipohloraste kiseline (HClO), dok inducibilna sintetaza azot monoksida produkuje azot monoksid, koji zatim reaguje sa  $O_2^-$  i formira peroksinitrit. NADPH oksidaza u ćelijskoj membrani katalizuje generaciju superoksid radikala, koji igraju fiziološku ulogu u invaziji kancera, hipoksiji i signalizaciji integrina. ROS mogu da menjaju i ekspresiju nekoliko gena, redoks regulacijom određenih faktora

aktiviranih B limfocita. U fiziološkim okolnostima, ROS i RNS koje stvaraju leukociti, pomoću NADPH oksidaze i inducibilne sintetaze azot monoksida, imaju ulogu u započinjanju imunog odgovora na infekciju. Međutim, ROS i RNS mogu indukovati lipidnu peroksidaciju polinezasićenih masnih kiselina, koja se širi peroksil radikalima u membrani, kao i u LDL česticama. U okviru metaboličkog sindroma i hronične inflamacije, oksidovana LDL aktivira leukocite i trombocite, koji proizvode ROS i RNS (31,32).

### 1.3.1. Antioksidativna zaštita

U cilju sprečavanja nekontrolisanog porasta reaktivnih vrsta kiseonika, aerobni organizmi su razvili sistem antioksidativne zaštite, koji sprečava stvaranje ROS, uklanja nastale kiseonične slobodne radikale i popravljaju oštećenja koja slobodni radikali izazivaju. Da bi neki enzim bio dobar antioksidans, potrebno je da se nalazi u tkivima u određenoj koncentraciji i da se lako apsorbuje, da ima sposobnost uklanjanja slobodnih radikala i da deluje sa drugim antioksidansima, da ima povoljan učinak na ekspresiju gena i da helira redoks-senzitivne metale (36). Antioksidativnu zaštitu čine enzimski i neenzimski antioksidansi (Tabela 1).

**Tabela 1.** Vanćelijski, ćelijski i membranski antioksidansi (36)

Vanćelijski antioksidansi	Ćelijski antioksidansi
Transferin	Superoksid-dismutaza Cu/Zn-SOD i Mn-SOD
Laktoferin	Katalaza
Haptoglobini	Glutation-peroksidaza
Ceruloplazmin	Glutation
Albumin	<b>Membranski antioksidansi</b>
Urati	$\alpha$ -tokoferol
Bilirubin	$\beta$ -karoten
Superoksid-dismutaza	Koenzim Q10
Glutation-peroksidaza	

Glavni sistem zaštite i prvu liniju odbrane od kiseoničnih slobodnih radikala čine: superoksid dismutaza, glutation peroksidaza, katalaza i ostale hem-protein peroksidaze. Navedeni antioksidantni enzimi učestvuju u eliminaciji primarnih proizvoda parcijalne redukcije molekula kiseonika (36).

#### **1.3.1.1. Enzimski antioksidantni sistem**

Superoksid dismutaze (SOD) pripadaju porodici enzima koji katalizuju reakciju pretvaranja superoksid anjona u molekule kiseonika i vodonik peroksid. Postoje tri izoforme SOD, koje se razlikuju po lokalizaciji u ćeliji, kofaktorima, strukturi i genskoj distribuciji: homodimerna bakar-cink superoksid dismutaza (Cu/Zn-SOD), lokalizovana u citosolu, nukleusu i unutrašnjoj membrani mitohondrija, homotetramerna, ekstracelularna superoksid dismutaza, sa vanćelijskom distribucijom i homotetramerna mangan superoksid dismutaza (Mn-SOD), lokalizovana u mitohondrijama. Superoksid dismutaza se ponaša i kao pro-oksidant, produkujući  $H_2O_2$ , pa je zbog toga potrebno odrediti i druge antioksidantne enzime, kao što su glutation peroksidaza i katalaza, da bi se preciznije procenio antioksidantni status. Bakar-cink superoksid dismutaza i ekstracelularna superoksid dismutaza čine 85-90% ukupne aktivnosti SOD (33).

Glutation peroksidaze (GPx) pripadaju porodici izoenzima zavisnih od selena, koji katalizuju redukciju  $H_2O_2$  ili organskih hidroperoksida u vodu i alkohol, putem oksidacije redukovanog glutationa (GSH) u oksidovani glutation (GSSG). Zatim glutation reduktaza rekonvertuje GSSG u GSH, uz pomoć NADPH (37). Glutation peroksidaza, u odnosu na ostale antioksidantne enzime, ne sadrži jon metala i važna je u odbrani organizma od oksidativnog stresa. Do sada je otkriveno osam izoenzima GPx: GPx-1, GPx-2, GPx-3, GPx-4 i GPx-6 su selenoproteini i svi sadrže selenocistein, dok GPx-5, GPx-7 i GPx-8 umesto selenocisteina imaju cistein. Glutation peroksidaza-1, GPx-2 i GPx-3 su tetramerni proteini. Prva dva izoenzima se nalaze u citoplazmi, dok je GPx-3 ekstracelularna. Glutation peroksidaza-1 se nalazi u bubrezima, jetri i eritrocitima, GPx-2 u gastrointestinalnoj mukozi, dok se GPx-3 nalazi u plazmi, bubrezima, intestinalnim vilusima, masnom tkivu i ekstracelularnim telesnim tečnostima. Svaki izoenzim ima jedinstvene karakteristike, koje određuju njegovu preciznu biološku ulogu (32,38,39). Aktivnost ćelijske GPx je

prvi opisao Mills, koji je dokazao da celularna GPx štiti eritrocite od oksidacije hemoglobina i hemolize (40).

Katalaza (CAT) je antioksidantni enzim koji katalizuje konverziju vodonik peroksida u vodu i kiseonik. Aktivnost CAT može da se izmeri kolorimetrijskim i spektrofotometrijskim esejima. U odnosu na glutation peroksidaze, katalaze su efikasnije u uklanjanju H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kada se on nalazi u većim koncentracijama. Katalaza je homotetramerni protein koji sadrži hem grupu na aktivnom mestu i u velikoj meri je lokalizovana u peroksizomima. Monomeri katalaze dobijaju dodatke hema, odnosno strukturu tetramera, ulaskom u peroksizome. U odnosu na strukturu i funkciju, katalaze su podeljene u tri grupe. Prva i druga grupa su tipične katalaze i katalaze-peroksidaze, koje sadrže hem, dok treću grupu čine ne-hem, manganske katalaze. Tipične katalaze su zastupljene kod aerobnih organizama i sadrže hem grupe na aktivnom mestu. Nalaze se u visokim koncentracijama u eritrocitima, hepatocitima, miocitima i neuronima. Katalaze-peroksidaze su prisutne u gljivama i bakterijama, dok se manganske katalaze nalaze isključivo u bakterijama (32).

#### 1.3.1.2. Neenzimski antioksidantni sistem

Pored enzimskog antioksidantnog sistema, u odbrani od štetnog dejstva slobodnih kiseoničnih radikala učestvuju i neenzimski antioksidansi. Oni mogu biti liposolubilni i hidrosolubilni. Neenzimske antioksidanse u plazmi čine endogeni antioksidansi (tioli, albumin, bilirubin, ceruloplazmin,  $\alpha$ -keto kiseline, estradiol, urati) i nutritivni antioksidansi (tokoferoli, askorbinska kiselina, karotenoidi, fenoli) (41).

Tioli su grupa molekula koji imaju sulfhidrilne ostatke aminokiselina koje sadrže sumpor. Imaju ulogu u sintezi proteina, redoks sistemima i imunitetu. Glutation je najviše zastupljen tiol u ćelijama (41). On ostvaruje svoje antioksidativno dejstvo direktnom reakcijom sa slobodnim radikalima (doniranjem atoma vodonika) i recikliranjem vitamina C i E (33). Glutation može da regeneriše  $\alpha$ -tokoferol, koji u prisustvu glutaciona štiti od autokatalitičke peroksidacije lipida i sprečava oksidaciju tiol grupa proteina, i tako ostvaruje važnu ulogu u antioksidantnoj zaštiti (42).

Brojni neenzimski antioksidansi se unose hranom (vitamini A, C i E, minerali, cink, fenolne kiseline, karotenoidi). Vitamin A ili retinol je karotenoid koji nastaje razgradnjom  $\beta$ -karotena i može direktno da veže peroksilne radikale. Koenzim Q10 neutrališe oksidativni efekat lipidnih

peroksilnih radikala i regeneriše vitamin E. Vitamin C je efikasan u uklanjanju superoksidnog anjona, vodonik peroksida, hidrosil radikala, singlet kiseonika i reaktivnog azot monoksida. Vitamin E ima osam izoformi koje zaustavljaju peroksidaciju lipida tako što doniraju svoj fenolni vodonik peroksilnim radikalima i tako formiraju tokoferoksilne radikale, koji nisu reaktivni i ne mogu da nastave oksidativnu lančanu reakciju. Minerali čine mali deo dijetnih antioksidanasa, a najznačajniji su selen i cink. U procesu antioksidativne zaštite, minerali su važni za održavanje aktivnosti enzima. Cink je inhibitor NADPH oksidaze koji katalizuje produkciju radikala singlet kiseonika iz molekula kiseonika, koristeći NADPH kao donor elektrona. Cink je takođe komponenta superoksid dismutaze, koja pretvara radikal singlet kiseonika u vodonik peroksid. Melatonin je metabolit triptofana. Jedan molekul melatonina može da ukloni više od deset molekula ROS. Antioksidativna aktivnost flavonoida zavisi od položaja funkcionalnih grupa u njihovoj strukturi. Fenolne kiseline su jedinjenja fenola, koja se dele na derivate cimetine i hidroksibenzojeve kiseline. Nalaze se u hrani biljnog porekla. Njihovo antioksidantno delovanje se ogleda u heliranju i uklanjanju slobodnih radikala sa posebnim uticajem na hidrosilne i peroksilne radikale, anjone superoksida i peroksinitrite. Karotenoidi su grupa prirodnih pigmenata koje sintetišu biljke. Jedini slobodni radikali koji u potpunosti uništavaju karotenoide su peroksilni radikali (41,43).

Mnogi metaboliti, kao što su mokraćna kiselina, bilirubin i melatonin, imaju antioksidativnu funkciju. U fiziološkim uslovima mokraćna kiselina se nalazi u krvotoku u obliku mononatrijum-urata. Sama mokraćna kiselina predstavlja krajnji proizvod razgradnje purinskih baza (44). Sintezu mokraćne kiseline katalizuje enzim ksantin oksidaza, koji se nalazi u jetri, crevima, plućima, bubrezima, srcu, mozgu i plazmi (45). Mokraćna kiselina može da spreči nitrozilaciju proteina izazvanu peroksinitritom, peroksidaciju lipida i proteina i inaktivaciju tetrahidrobiopterina, što dovodi do uklanjanja slobodnih radikala i vezivanja jona metala. Mokraćna kiselina se smatra antioksidantom koji štiti centralni nervni sistem. Ukoliko se nalazi u fiziološkim koncentracijama, može da prevenira oksidativni stres (46). Mokraćna kiselina stabilizuje aktivnost vitamina C i E, prolongirajući tako njihovo antioksidativno dejstvo (46,47). U povišenoj koncentraciji, na primer kod pacijenata sa gojaznošću i dijabetesom melitusom, mokraćna kiselina ispoljava oksidativno dejstvo, tako što formira slobodne radikale (48). Bilirubin je krajnji proizvod metabolizma hemproteina, koji štiti ćelije od toksičnih nivoa vodonik peroksida (38).



Totalni antioksidantni status čine antioksidansi koji se nalaze u većoj koncentraciji u plazmi, a to su mokraćna kiselina, tiol grupe,  $\beta$ -karoten, albumini,  $\alpha$ -tokoferol, vitamin C, vitamin E i bilirubin (49). Promene u koncentracijama ovih parametara mogu da ukažu na postojanje oksidativnog stresa *in vivo*.

### 1.3.2. Oksidativni stres i gojaznost

Masno tkivo je aktivni endokrini organ, koji igra ključnu ulogu u razvoju gojaznosti. Adipociti luče različite endokrine faktore, kao što su: adiponektin, estrogen, leptin i razni citokini. Infiltracija masnog tkiva makrofagima može da započne hronični inflamatorni odgovor, dovodeći do metaboličkih poremećaja i povećanog rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti (50).

Sastav masnog tkiva zavisi od ravnoteže između sinteze malih adipocita i apoptoze velikih. Mali adipociti su osetljivi na insulin, tako da mogu da preuzimaju slobodne masne kiseline i trigliceride, i na taj način sprečavaju njihovo deponovanje u tkivima (51). Veliki adipociti su rezistentni na insulin i luče brojne adipocitokine koji uzrokuju metaboličke poremećaje. Zbog hipoksije i nekroze uvećanih adipocita, dolazi do infiltracije makrofaga i inflamacije. Citokini, oslobođeni iz makrofaga masnog tkiva, indukuju hronični sistemski inflamatorni odgovor i oksidativni stres. Pod uticajem oksidativnog stresa dolazi do proliferacije preadipocita, diferencijacije adipocita i povećanja veličine zrelih adipocita. Višak slobodnih masnih kiselina dovodi do povećanog protoka elektrona u elektronskom transportnom lancu tokom oksidativne fosforilacije i stvaranja anjona superoksida, koje je praćeno proizvodnjom ROS molekula. Povećana proizvodnja ROS u mitohondrijama je povezana sa pogoršanjem inflamacije i razvojem insulinske rezistencije u adipocitima (52).

Epidemiološke, kliničke i studije na životinjama ukazuju na ulogu oksidativnog stresa u patogenezi gojaznosti i njenih komorbiditeta. Sa druge strane, sam oksidativni stres može dovesti do gojaznosti podsticanjem taloženja belog masnog tkiva i uticajem na unos hrane. Utvrđeno je da su ROS uključene u kontrolu telesne mase preko uticaja na hipotalamus, u kome se nalaze centri za sitost i glad. Smanjenje telesne mase dovodi do sniženja markera oksidativnog stresa, povećanja antioksidativne zaštite i smanjenja faktora kardiovaskularnog rizika koji prate gojaznost. Oksidativni stres igra važnu ulogu i u razvoju komorbiditeta gojaznosti (35,53).

Gojaznost, sama po sebi, indukuje sistemski oksidativni stres brojnim biohemijskim mehanizmima, kao što su: povećana aktivnost enzima NADPH oksidaze, oksidativna fosforilacija, autooksidacija glicer aldehida i aktivacija protein kinaze C. Ostali faktori koji doprinose oksidativnom stresu u gojaznosti uključuju hiperleptinemiju, tkivnu disfunkciju, nisku antioksidantnu zaštitu, hroničnu inflamaciju, postprandijalno stvaranje reaktivnih vrsta kiseonika, povišene nivoe lipida, hiperglikemiju, oštećenu funkciju mitohondrija, nedostatak vitamina i minerala i neadekvatan unos antioksidanasa (35,54).

#### **1.4. LEČENJE GOJAZNOSTI U DETINJSTVU I ADOLESCENCIJI**

Adolescencija je period intenzivnog psihološkog, kognitivnog, socijalnog i telesnog razvoja. Zdravstveno ponašanje usvojeno u adolescenciji se često nastavlja u odraslom dobu, kada eskaliraju i njegove posledice (55). U periodu adolescencije se intenzivno menjaju navike u ishrani, koje najčešće ostaju takve i u odraslom dobu. Adolescenti često jedu van kuće, izostavljaju glavne obroke, a za užinu koriste industrijski obrađenu hranu, bogatu mastima i šećerima, odnosno namirnice velike energetske gustine, a male nutritivne vrednosti. Ovaj period je specifičan po procesu sticanja autonomije, koju mladi ispoljavaju i u oblasti ishrane (56,57). S druge strane, jako je važno da adolescenti u ovoj dinamičnoj fazi rasta i razvoja ishranom zadovolje osnovne energetske i nutritivne potrebe.

##### **1.4.1. Energetske i nutritivne potrebe adolescenata**

Energetske potrebe adolescenata su različite u zavisnosti od uzrasta, pola, visine, stadijuma pubertetskog razvoja i stepena fizičke aktivnosti. Intenzivna fizička aktivnost, bavljenje sportom i menstrualni ciklusi dodatno ih povećavaju. Prema preporukama, mladići uzrasta 11 do 14 godina treba da unose 55, a 15 do 18 godina 45 kcal/kg telesne mase dnevno. Devojke uzrasta 11 do 14 godina treba da unose 47, a uzrasta 15 do 18 godina 40 kcal/kg telesne mase dnevno (58–60).

Pravilnom ishranom se smatra uravnotežena ishrana, koja podrazumeva optimalan unos svih makronutrijenata i mikronutrijenata. U makronutrijente ubrajamo ugljene hidrate, belančevine, masti i vodu, dok mikronutrijente čine elektroliti, vitamini i mikroelementi. Masti treba da čine do

30% ukupne kalorijske vrednosti hrane. Najviše 10% ukupnih kalorija treba da čine zasićene, a preostali deo pripada nezasićenim masnim kiselinama. Dnevni unos holesterola ne treba da pređe 300 mg. Udeo esencijalnih masnih kiselina u ukupnom kalorijskom unosu treba da bude 3-10%. Preporučuje se da ugljeni hidrati obezbede 50 do 55% ukupne kalorijske vrednosti hrane i da pretežno budu zastupljeni složeni ugljeni hidrati. Potrebe za proteinima rastu, tako da adolescenti uzrasta 11 do 14 godina treba da unose 1, a 15 do 18 godina 0,85 g proteina/kg telesne mase (60,61).

U adolescenciji postoje povećane potrebe za gvožđem, kod mladića zbog značajnog porasta mišićne mase i volumena krvi, a kod devojaka i zbog gubitka krvi menstruacijom. Deficit gvožđa se najčešće javlja kod starijih adolescentkinja, onih iz porodica nižeg socioekonomskog statusa, adolescentkinja u trudnoći, vegetarijanaca i adolescenata koji se bave sportom (55). Dnevne potrebe za gvožđem iznose 18 mg. Da bi obezbedili dovoljan unos gvožđa adolescente treba podstaći da jedu žitarice, hleb obogaćen gvožđem, crveno meso, zeleno povrće. Gvožđe iz biljne hrane se slabije apsorbuje u gastrointestinalnom traktu, ali se apsorpcija može poboljšati dodatkom vitamina C (59).

Zbog rasta skeleta neophodan je povećan unos kalcijuma. Dnevne potrebe iznose 1200 do 1500 mg. Mleko i mlečni proizvodi su najvažniji izvori kalcijuma. Cink je neophodan za adekvatan rast, seksualno sazrevanje i zarastanje rana. Dnevne potrebe za cinkom iznose 15 mg. Dobri izvori cinka su mršavo meso, riba, školjke, mleko i jaja. Zbog brzog rasta skeleta tokom adolescencije povećavaju se i potrebe za vitaminom D. Takođe je neophodno da se poveća unos vitamina A, C i E kako bi se obezbedio normalan rast i funkcionisanje novih ćelija (55).

Dijetna vlakna predstavljaju heterogenu grupu organskih materija, koje su uglavnom biljnog porekla i ne podležu razgradnji u digestivnom traktu. U biljna vlakna se ubrajaju celuloza, hemiceluloza, lignini i gvar. Dijetna vlakna obezbeđuju normalnu funkciju creva, snižavaju nivo holesterola i šećera u krvi i smanjuju rizik od gojazosti. Neophodno je da se svakodnevno unosi 20 do 25 grama vlakana. Različita dijetna vlakna se nalaze u svim vrstama hleba, žitaricama, voću, povrću, koštunjavom voću i mahunarkama (62).

#### 1.4.2. Hipokalorijska dijeta u lečenju gojaznosti dece i adolescenata

Gojaznost nastaje kao posledica nepravilne ishrane i nedovoljne fizičke aktivnosti. Ishrana je faktor na koji može da se utiče u cilju smanjenja prevalencije gojaznosti u populaciji dece i adolescenata (63).

Deci i mladima se preporučuje pravilna, uravnotežena ishrana, koja će obezbediti normalan rast i razvoj. Uravnotežena hipokalorijska ishrana podrazumeva da je ukupni dnevni kalorijski unos ograničen, a pritom ni jedna vrsta namirnica nije dominantna u svakodnevnom jelovniku. Celokupni unos masti je ograničen na najviše 30%, proteini treba da čine 15%, a ugljeni hidrati (primarno složeni) 55% ili više od dnevnog kalorijskog unosa (64).

Preporučuju se proizvodi od punog zrna žitarica (hleb od crnog, ražanog, heljdinog ili integralnog brašna, musli), integralni pirinač i testenina. Mleko i jogurt treba da sadrže nešto niži procenat masti (1,5% mm), a treba izbegavati puter, pavlaku, kajmak, feta sir i kačkavalje. Savetuje se upotreba „mršavih mesa“, odnosno piletine, ćuretine i teletine, kao i ribe, koju treba unositi bar dva puta nedeljno. Treba izbegavati crvena mesa – svinjsko, juneće i jagnjeće meso, kao i iznutrice. Način pripreme je isto toliko važan koliko i izbor namirnica. Savetuje se da se meso kuva, dinsta i peče, odnosno da se ne prži u dubokom ulju i pohuje. Unos jaja je važan zato što predstavljaju dobar izvor proteina i gvožđa, pa se preporučuje 3-4 jajeta nedeljno, uz dodatak nekoliko belanaca tokom pripreme. Savetuje se unos pet do šest porcija povrća i voća dnevno. Treba izbegavati sušeno voće zbog visokog sadržaja prostih ugljenih hidrata, a koštunjavo voće unositi u malim količinama.

Preporučuje se izbegavanje namirnica koje sadrže proste ugljene hidrate (sokovi, slatkiši) i zasićene masti (grickalice, peciva, „brza hrana“). Trebalo bi da se energetske unos smanji, tako da ne prevazilazi trećinu uobičajenog dnevnog unosa (64–66). Piramida ishrane može da služi kao vodič za dnevni izbor namirnica (Slika 3).



**Slika 3.** Piramida ishrane – vodič za dnevni izbor hrane (preuzeto sa [www.choosemyplate.gov](http://www.choosemyplate.gov))

### 1.4.3. Fizička aktivnost i kardiorespiratorni kapacitet

Pored nepravilne ishrane, nedovoljna fizička aktivnost je jedan od glavnih uzroka gojaznosti dece i adolescenata. Vodiči za fizičku aktivnost dece i adolescenata uzrasta 6-17 godina preporučuju svakodnevno najmanje 60 minuta fizičke aktivnosti umerenog do jačeg intenziteta i aktivnosti koje jačaju mišićno-koštani sistem najmanje tri puta nedeljno (67,68). Mnogobrojni internacionalni podaci ukazuju na to da 80% adolescenata ne dostiže preporučene nivoe fizičke aktivnosti (69) i da su deca sa gojaznošću manje fizički aktivna u poređenju sa normalno uhranjenom decom i provode više vremena u sedentarnim aktivnostima (70). Ohrabrivanje dece da povećaju nivo fizičke aktivnosti i smanje sedentarne aktivnosti može da pomogne u borbi protiv dobijanja viška u telesnoj masi, koji predstavlja rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (70,71).

Fizički fitness je sposobnost i spremnost da se izvode svakodnevne aktivnosti bez negativnog uticaja na biološko, psihološko i socijalno zdravlje. Obuhvata kardiorespiratorni fitness,

muskuloskeletni fitnes (mišićna snaga, mišićna izdržljivost, fleksibilnost) i motorni fitnes (balans i koordinacija) (72).

Jedna od komponenti fizičkog fitnesa je kardiorespiratorni fitnes (engl. cardiorespiratory fitness – CRF), koji se izražava apsolutnim vrednostima maksimalnog preuzimanja kiseonika –  $VO_{2max}$  (ml/min) i relativno u odnosu na telesnu masu (ml/min/kg). Niske vrednosti kardiorespiratornog fitnesa su u pozitivnoj korelaciji sa prekomernom uhranjenošću i sedentarnim stilom života (73). Takođe, postoji negativna korelacija između kardiorespiratornog fitnesa i faktora kardiovaskularnog rizika, kao što su gojaznost, hipertenzija i hiperholesterolemija (74). Gojazna deca i adolescenti sa metabolički nepovoljnim profilom imaju manji kardiorespiratorni kapacitet i veći procenat telesne masti, posebno u predelu trupa, u poređenju sa normalno uhranjenom decom i adolescentima (75,76). Nizak kardiorespiratorni kapacitet je sam po sebi povezan sa mortalitetom (77). Poboljšanje kardiorespiratornog fitnesa može da smanji rizik od metaboličkih bolesti nezavisno od procenta visceralnog masnog tkiva (78).

Mnoge studije su pokazale korisne efekte različitih dijeta i oblika fizičke aktivnosti na sastav tela, metaboličke parametre i kardiorespiratorni kapacitet gojazne dece i adolescenata, ali je malo onih koje su obuhvatile sve navedene parametre. Fizički trening, nezavisno od dijetetskih intervencija, dovodi do poboljšanja kardiorespiratornog kapaciteta i sastava tela gojazne dece. Intervencije na odraslima ukazuju na to da intenzivni fizički treninzi dovode do veće redukcije procenta masti u telu i poboljšanja kardiorespiratorne funkcije, u odnosu na treninge umerenog intenziteta (78,79). Međutim, nije lako odrediti koji intenzitet fizičke aktivnosti je optimalan za decu i adolescente. Dosadašnje studije ukazuju na to da fizička aktivnost umerenog intenziteta smanjuje procenat visceralne masti, ali da ima manji uticaj na kardiorespiratorni kapacitet od intenzivne fizičke aktivnosti (1,71,80,81). Zbog toga je važno pronaći odgovarajući vid fizičke aktivnosti, koji bi po intenzitetu i dinamici najviše odgovarao adolescentima sa gojaznošću, a koji bi ujedno dao najbolje rezultate u smislu smanjenja rizika od kardiovaskularnih bolesti.

#### 1.4.4. Aerobni intervalni trening u lečenju gojaznosti dece i adolescenata

Fizički trening, posebno aerobni trening, predstavlja osnovu kardiovaskularne zaštite. Fizička aktivnost visokog intenziteta utiče pozitivno na metabolički profil bez obzira na gubitak u telesnoj masi i energetske potrošnje (82,83).

Aerobni intervalni trening (AIT) je od početka 20. veka korišćen u atletici da bi doveo do poboljšanja u aerobnoj snazi, koja se meri maksimalnim preuzimanjem kiseonika, a koje se ne može postići dugotrajnim kontinuiranim treningom niskog ili umerenog intenziteta (84,85). Aerobni intervalni trening je vrsta intervalnog treninga visokog intenziteta (engl. High-intensity interval training – HIIT) i predstavlja trening na traci ili ergobiciklu. Ovaj trening se sastoji od deset minuta zagrevanja, četiri naizmenična intervala od dva do četiri minuta intenzivnog hoda, trčanja, vežbanja ili vožnje bicikla uz postizanje 80-90% maksimalne srčane frekvencije, tri minuta aktivnog odmora (50-70% maksimalne srčane frekvencije) i na kraju pet minuta laganog hoda, odnosno period „hlađenja“ (1,83).

Kod odraslih je ukupan efekat AIT na kardiorespiratorni kapacitet, odnosno  $VO_{2max}$  umeren do veliki u poređenju sa kontrolnom grupom koja ne trenira, ali nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na grupu na tradicionalnom treningu snage (85–87). Uprkos brojnim istraživanjima o pozitivnim efektima AIT na metabolički profil odraslih (88), manje je sličnih istraživanja i dokaza o efektima AIT u populaciji adolescenata. Međutim, neke studije su potvrdile da AIT pozitivno utiče na metaboličke faktore i faktore kardiovaskularnog rizika kod adolescenata (1,5,12,89). U poređenju sa tradicionalnim kontinuiranim treningom submaksimalnog intenziteta, AIT može brže da dovede do promena u telesnom sastavu i poboljša aerobni kapacitet, snizi krvni pritisak, smanji rezistenciju na insulin, koncentraciju triglicerida i poveća koncentraciju HDL-holesterola (81,85,90).

U randomizovanim kontrolisanim studijama u populaciji dece i adolescenata sa gojaznošću dokazan je pozitivan uticaj kontinuiranog treninga niskog do umerenog intenziteta na kardiorespiratorni kapacitet i markere kardiovaskularnog i metaboličkog zdravlja (85). Nekoliko meta-analiza je ispitivalo efekat tradicionalnog treninga snage i izdržljivosti kod dece i adolescenata sa gojaznošću, ukazujući na to da dovode do snižavanja koncentracije triglicerida (91), ali ne utiču na sistolni i dijastolni krvni pritisak (91,92). U meta-analizama koje uključuju samo decu i mlade sa

gojaznošću i pratećim komorbiditetima, dokazan je značajan pozitivan efekat vežbi na procenat telesne masti, krvni pritisak i markere insulinske senzitivnosti (93,94).

Dosadašnji sistematski revijalni članci ukazuju na to da AIT značajno poboljšava kardiometaboličko zdravlje i aerobni fitnes (82,95,96). Takođe, AIT dovodi do promene sastava tela u vidu smanjenja procenta telesne masti, poboljšanja metaboličkih parametara, koji uključuju povećanje koncentracije HDL-holesterola i poboljšanje metabolizma glukoze i osetljivosti ćelija na insulin, kao i povećanja maksimalne potrošnje kiseonika (1,21,70,71).

U cilju primarne prevencije kardiovaskularnih bolesti važno je proceniti doprinos dosadašnjih programa i razviti nove programske strategije koje će poboljšati telesni sastav, metabolički profil i kardiorespiratorni kapacitet dece i adolescenata sa gojaznošću.

#### **1.4.5. Uticaj dijete i vežbi na kontrolu apetita**

Uspostavljanje energetske ravnoteže je složen proces, na koji utiču brojni hormoni. Zbog toga je i tokom procesa gubitka u telesnoj masi, i nakon toga, teško kontrolisati apetit i održati dostignutu telesnu masu.

Homeostatska kontrola apetita obuhvata ekscitatorne i inhibitorne signale koji utiču na apetit i unos hrane preko koordinacije dugoročnih (toničnih) i kratkoročnih (epizodnih) kontrolnih mehanizama. Tonični mehanizmi su oni sa trajnim i stabilnim uticajem na apetit i unos hrane i ne fluktuiraju značajno tokom dana. Ovi tonični kontrolni mehanizmi su tradicionalno usmereni na inhibitorna dejstva insulina i leptina, ali i energetska potrošnja metabolički aktivnog tkiva takođe predstavlja signal za unos hrane. Epizodni mehanizmi variraju pod uticajem konzumacije hrane tokom dana i odgovaraju brzo na prisustvo (ili odsustvo) nutrijenata u gastrointestinalnom traktu. Smatra se da klasični peptidi sitosti – holecistokinin, glukagonu sličan peptid-1 i peptid tirozin tirozin (PYY), zajedno sa oreksigenim peptidom grelinom, utiču na vreme, vrstu i količinu hrane koja se unosi tokom dana (97).

Brojni radovi ukazuju na veći porast apetita i kompenzatorni unos hrane posle dijete nego posle vežbi. Razlog ovih razlika još uvek nije razjašnjen, ali je primećen različit odgovor grelina i PYY posle izoenergetskog deficita uzrokovanog dijetom i vežbama. U poređenju sa energetske deficita posle vežbi, kod deficita posle dijete su dobijene veće koncentracije grelina i manje



koncentracije PYY. Pored ovog nalaza uočen je veći subjektivni osećaj gladi i manji osećaj sitosti tokom dijete, nego posle vežbi. Navedeni nalazi ukazuju na to da vežbe, odnosno fizička aktivnost, mogu da posreduju u jačanju homeostaze kontrole apetita (98).

Glavni posrednici u signalima sitosti i gladi i uspostavljanju energetske ravnoteže i kontrole apetita su leptin – hormon adipocita, obestatin i grelin – želudačni hormoni i PYY, koji se luči u ćelijama ileuma i kolona. Dok grelin stimuliše apetit, leptin i PYY ga smanjuju. Obestatin je kodiran istim genom kao grelin, ali ima suprotan efekat u odnosu na njega (97).

Otkriće leptina je potvrdilo da je masno tkivo pod uticajem leptina, koji je glavni signal između masnog tkiva i centralne kontrole unosa hrane. Leptin utiče na centralni nervni sistem, uglavnom hipotalamusne neuroendokrine ćelije i periferna tkiva, uključujući mišićne i ćelije pankreasnih ostrvaca, dovodeći do manjeg unosa hrane i povećane energetske potrošnje. Interesantno, gojaznost karakterišu povišene, pre nego snižene koncentracije leptina u plazmi, što ukazuje na postojanje rezistencije na leptin kod gojaznih osoba. Vežbe snižavaju koncentraciju leptina proporcionalno smanjenju depoa triglicerida u belom masnom tkivu (99,100).

Ciljna tkiva adiponektina su jetra i skeletni mišići, u kojima adiponektin smanjuje proizvodnju glukoze i povećava osetljivost na insulin i energetske potrošnje. Suprotno leptinu, koncentracije adiponektina su obično snižene kod gojaznih osoba. Intervencije koje uključuju fizičku aktivnost, bez prateće dijetetske intervencije ili intervencije koja utiče na promenu životnog stila, dovode do povišenja koncentracije adiponektina i smanjenja leptina i interleukina-6 (IL-6) u plazmi (100).

Grelina je peptid i jedini poznat cirkulišući hormon koji stimuliše apetit (oreksigeni hormon). Uključen je u kratkoročnu kontrolu unosa hrane, kao i dugoročno održavanje telesne mase. Koncentracija grelina je u negativnoj korelaciji sa telesnom masom, odnosno, viši nivoi grelina se mogu videti kod osoba sa manjom telesnom masom. Koncentracija grelina se menja kao kompenzatorni odgovor na promene u telesnoj masi. Ukoliko dođe do gubitka u telesnoj masi, koncentracija grelina raste, a kod dobijanja u telesnoj masi pada (101,102). Gubitak u telesnoj masi tokom hipokalorijske dijete, više nego posle vežbanja, dovodi do povećanja koncentracije grelina u plazmi, koji izaziva intenzivnu, podsvesnu želju za hranom. Odgovor grelina na gubitak u telesnoj masi je primarno ispitivan u okviru kalorijske restrikcije ili kod hirurških intervencija, iako su promene u koncentraciji grelina primećene i kao odgovor na gubitak u telesnoj masi pomoću vežbi.

Gubitak u telesnoj masi posle intervencija koje uključuju vežbanje može da poveća koncentraciju grelina našte i osećaj gladi, ali u isto vreme, može da uravnoteži oreksigeni poriv povećanjem sitosti posle obroka i poboljšanjem osetljivosti sistema za kontrolu apetita. Ova opažanja mogu da objasne kontradiktorne nalaze o ulozi grelina u dobijanju u telesnoj masi posle faze mršavljenja. Uočena je povećana koncentracija grelina usled gubitka u telesnoj masi posle dijete i posle vežbi, ali i kao odgovor na aerobni trening bez značajne promene u telesnoj masi (101,103).

Promene u subjektivnom osećaju apetita, u odsustvu značajnih promena u koncentraciji hormona koji učestvuju u kontroli apetita, nisu neočekivane. Ovo odstupanje je verovatno u vezi sa promenama u senzitivnosti hormona koji učestvuju u kontroli apetita. Redistribucija protoka krvi i proizvodnja laktata su dva potencijalna mehanizma koji posreduju u efektu akutnih vežbi na apetit, posebno prolaznoj supresiji apetita posle vežbi visokog intenziteta, koje karakterišu hipoksija i akumulacija laktata (102).

Studije preseka su pokazale da osobe koje su uobičajeno fizički aktivne mogu bolje da kompenzuju visoko-energetske unose hrane tokom nekoliko epizoda u poređenju sa neaktivnim osobama. Slično tome, posle šest nedelja aerobnih vežbi prethodno neaktivne osobe su mogle bolje da prilagode naredne unose hrane posle većih i manjih energetske opterećenja. Dvanaest nedelja aerobnih vežbi je dovelo do povećanja postprandijalne sitosti kod osoba sa prekomernom uhranjenosti i gojaznosti, koje je bilo protivteža pratećem porastu osećaja gladi našte. Ovo poboljšanje je najverovatnije odraz poželjnih promena u koncentraciji gastrointestinalnih hormona. Izgleda da vežbe imaju dvostruki efekat na kontrolu apetita, preko uticaja na ekscitatorne puteve i povećanjem osećaja sitosti posle obroka (98,102).

## **1.5. MULTIDISCIPLINARNE INTERVENCIJE U LEČENJU GOJAZNOSTI**

Konvencionalni klinički pristup, koji podrazumeva savetovanje o uvođenju hipokalorijske dijete i povećanju fizičke aktivnosti, nije dao željene rezultate. Zato promena stila života predstavlja prvu terapijsku opciju u lečenju dece i adolescenata sa gojaznosti (71,104,105).

U lečenju gojaznosti dece i adolescenata preporučuju se multidisciplinarne bihevioralne intervencije koje podrazumevaju promenu načina ishrane, povećanje fizičke aktivnosti, smanjenje sedentarnih aktivnosti i promene ponašanja u ishrani (106–108). Savetuje se individualni rad sa

adolescentom u cilju postavljenja ciljeva za gubitak u telesnoj masi, rada na samokontroli i osnaživanja adolescenta da dugoročno istraje u nameri da izgubi višak u telesnoj masi. Rezultati ovakvih intervencija se razlikuju između kliničkih centara, a uspeh u lečenju je u korelaciji sa uzrastom ispitanika. Velika evropska studija je posle dve godine praćenja pokazala značajne terapijske efekte kod manje od 10% učesnika posle različitih intervencija, koje su obuhvatale programe vežbanja, edukaciju o ishrani, psihološke intervencije i edukaciju roditelja (109). Ishodi intervencija su bili najmanje uspešni kod pacijenata starijih od 12 godina, što se delom može pripisati velikoj stopi odustajanja (71).

S obzirom na značaj ishrane u populaciji dece i adolescenata, intervencije koje uključuju vežbanje se sve češće kombinuju sa dijetetskim savetovanjem (57,71). Hipokalorijske dijetete i dijetete sa redukovanim unosom masti se tradicionalno preporučuju deci i adolescentima sa gojaznošću (64). Kalorijska restrikcija i trening dovode do redukcije u telesnoj masi indukujući negativni energetske bilans u kom je energetska potrošnja veća od kalorijskog unosa (110).

### **1.5.1. Preporuke za dijetetske intervencije kod gojazne dece i adolescenata**

Na osnovu sistematskog pregleda sedamnaest vodiča za lečenje prekomerne uhranjenosti i gojaznosti dece i adolescenata, Pfeiffle i saradnici su formirali okvir, koji bi trebalo da olakša primenu medicine zasnovane na dokazima u lečenju gojaznosti (66).

Preporuke za dijetetske intervencije kod dece i adolescenata sa prekomernom uhranjenošću i gojaznošću uključuju redovne obroke (tri obroka i dve užine dnevno), više od pet porcija voća i povrća dnevno i izbegavanje hrane velike energetske gustine, a male nutritivne vrednosti („brza hrana“, zaslađeni napici, sokovi) (66). Takođe se preporučuje da roditelji vode računa o tome da veličina porcije deteta bude prilagođena uzrastu, polu i nivou fizičke aktivnosti i da bude manja u odnosu na porciju odrasle osobe (105).

Namirnice koje deca uzimaju za užinu, a koje sadrže šećer ili masti (npr. žitarice zaslađene fruktozom, koštunjavo voće) treba kupovati u manjim pakovanjima. Roditelji treba da uče decu da gledaju nutritivni sastav proizvoda koji kupuju i da vode računa o tome da u njemu ima što manje prostih šećera i zasićenih masti. Važno je da deca i mladi imaju bar jedan glavni obrok dnevno u krugu porodice, za porodičnim stolom i da za vreme obroka ne gledaju televiziju, ni mobilne

telefone. Kod kuće treba obezbediti pristup „zdravoj hrani“, redovne obroke i okruženje u kom se slobodno vreme provodi aktivno i po mogućstvu u prirodi (66,105).

Što se tiče fizičke aktivnosti, deci do 5 godina se preporučuje da se redovno igraju, deci uzrasta 5-12 godina da pored redovnog igranja tri puta nedeljno imaju treninge koji jačaju koštano-mišićni sistem, a deci od 12-18 godina se preporučuju svakodnevne fizičke aktivnosti umerenog intenziteta u kojima uživaju (ples, joga, pilates, šetnja), uz aktivnosti visokog intenziteta bar tri puta nedeljno, koje imaju za cilj da jačaju koštano-mišićni sistem (aerobik, trčanje, odbojka, košarka). Posebnu pažnju treba obratiti na sedentarne aktivnosti. Deci mlađoj od 2 godine ne treba uopšte davati da koriste mobilni telefon, deci od 2-4 godine ograničiti vreme ispred ekrana na najviše sat vremena dnevno, deci starijoj od 4 godine na najviše dva sata dnevno (66).

Edukacija o ishrani kod dece uzrasta 2-5 godina je usmerena na roditelje, kod dece od 6-11 godina na roditelje i decu, gde je roditelj i dalje centralna figura, dok je kod dece starije od 12 godina edukacija usmerena na samog adolescenta. Bihevioralna intervencija podrazumeva progresivne, male i trajne promene, rad na kontroli impulsa i rešavanju problema, identifikaciju spornih ponašanja i okidača pomoću motivacionog intervjua i osnaživanje adolescenta. Preporučuje se multidisciplinarni pristup tima stručnjaka različitih profila: pedijatar, endokrinolog, nutricionista, psiholog/dečji psihijatar, specijalista za vežbe i socijalni radnik (66,105).

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

- 1) ispitati uticaj hipokalorijske dijetae i aerobnog intervalnog treninga na promene telesnog sastava (ukupni procenat telesne masti, bezmasnu masu tela) kod gojaznih adolescentkinja;
- 2) ispitati uticaj hipokalorijske dijetae i aerobnog intervalnog treninga na promene metaboličkih parametara gojaznih adolescentkinja: hsC-reaktivni protein (hsCRP), glikemiju i insulinemiju tokom testa oralnog opterećenja glukozom, ukupni holesterol (TC), trigliceride (TG), lipoproteine velike gustine (HDL), lipoproteine male gustine (LDL), mokraćnu kiselinu, transaminaze, jutarnji i večernji kortizol, folikulostimulirajući hormon (FSH), luteinizirajući hormon (LH), estradiol, progesteron, 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), testosteron, tireostimulirajući hormon (TSH), slobodni tiroksin (fT4) i parametre oksidativnog stresa (proteinske tiol grupe, aktivnost glutacion peroksidaze i superoksid dizmutaze);
- 3) ispitati uticaj hipokalorijske dijetae i aerobnog intervalnog treninga na kardiorespiratorni kapacitet gojaznih adolescentkinja;
- 4) ispitati uticaj hipokalorijske dijetae i aerobnog intervalnog treninga na navike u ishrani, dnevni energetska unos i nivo bazalnog metabolizma kod gojaznih adolescentkinja.

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. ISPITANICE

Ispitivanje je sprovedeno tokom 2017. i 2018. godine u Republičkom centru za planiranje porodice, u okviru Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić” u Beogradu. U ovu studiju prospektivnog tipa uključeno je četrdeset četiri adolescentkinje sa područja grada Beograda, uzrasta trinaest do devetnaest godina, koje su imale indeks telesne mase veći od 95. percentila za odgovarajući uzrast i pol, pa su zbog gojaznosti upućene iz ustanove primarne zdravstvene zaštite u Institut.

U studiju su uključene samo adolescentkinje kod kojih je menarha nastupila najmanje dve godine pre početka studije i kod kojih je isključeno postojanje hroničnih bolesti, Kušingovog sindroma, prolaktinoma i poremećaja funkcije štitaste žlezde. Sve ispitanice su šest meseci pre početka studije bile na uobičajenom režimu ishrane, nisu trenirale i nisu dobijale medikamente, uključujući i suplemente. U studiju su uključene samo adolescentkinje koje su navele da ne puše i ne konzumiraju alkohol.

Ispitanice su podeljene u dve grupe:

1. „PRVA GRUPA“ ili „Dijeta“ – adolescentkinje koje su bile na uravnoteženoj hipokalorijskoj ishrani (n = 22);
2. „DRUGA GRUPA“ ili „Dijeta + AIT“ – adolescentkinje koje su bile na uravnoteženoj hipokalorijskoj ishrani i aerobnom intervalnom treningu (n = 22).

Sve adolescentkinje koje su uključene u ovu studiju dobile su detaljne informacije o istraživanju od glavnog istraživača. Punoletne adolescentkinje su dobrovoljno dale pisanu saglasnost za učestvovanje u studiji, dok je u ime maloletnih ispitanica saglasnost potpisao roditelj/staratelj. Studija je izvedena u skladu sa etičkim standardima navedenim u okviru Helsinške deklaracije, revidirane 1983. godine. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić” i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Studija je dizajnirana po tipu kohortne, prospektivne studije, koja je bazirana na longitudinalnom praćenju gojaznih adolescentkinja.

Podaci o adolescentkinjama uključenim u studiju prikupljeni su uz pomoć upitnika, kao i kliničkim pregledom. Upitnikom su prikupljeni podaci iz lične i porodične anamneze, anamneze ishrane, kao i demografske, antropometrijske i kliničke karakteristike ispitanica.

### **3.1.1. Demografski podaci**

Demografski podaci ispitivanih adolescentkinja su obuhvatali: karakteristike trudnoće i porođaja majke, telesnu masu i dužinu na rođenju, Apgar skor (111), kao i uzrast u trenutku ispitivanja.

### **3.1.2. Antropometrijski podaci**

Antropometrijski podaci o adolescentkinjama su obuhvatali: telesnu visinu (TV), telesnu masu (TM) i obim struka (OS), koji su određivani prema važećim preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (112).

Telesna visina je merena stadiometrom u stojećem položaju, sa preciznošću merenja od 1 mm. Telesna masa i sastav tela [telesna mast (%), bezmasna masa tela (kg)] su određeni pomoću vage InBody 230 (Biospace Co, LTD, Seoul, Korea), koja izračunava navedene parametre na osnovu bioelektrične impedance. Prema uputstvu za korišćenje vage InBody 230 (InBody 230 User's Manual, 2009):

„Telesna struktura se procenjuje emitovanjem niske, bezbedne doze struje kroz telo ispitanika. InBody 230 analizator koristi struju jačine 330 mikroampera. Struja bez otpora protiče kroz mišiće koji su bogati vodom, dok masno tkivo koje je siromašno tečnošću, pruža izvestan otpor (bioelektrična impedanca).

Softver na osnovu zadatih parametara (starost, pol, telesna visina, telesna masa ispitanika) posle nekoliko sekundi automatski izračunava telesnu strukturu. Ispitanik je prilikom merenja u stojećem stavu, blago rastavljenih nogu i bos. Stopala postavlja na podne elektrode i ispruženih ruku hvata držače aparata šakama. Držači predstavljaju elektrode u vidu senzora. Ruke ne bi trebalo

da dodiruju telo, a noge su blago rastavljene i ne dotiču se. Ispitanik treba da zadrži miran i relaksiran stav tokom merenja koje traje oko 30 sekundi. Prilikom merenja telesne strukture, vodi se računa o tome da svi ispitanici budu mereni tokom prepodneva i da budu ispunjeni sledeći zahtevi:

- 1) Pre merenja, ispitanici nisu vežbali, niti izvodili fizički zahtevne aktivnosti;
- 2) Ispitanici su jeli najmanje 2 sata pre merenja;
- 3) Ispitanici se nisu kupali ili tuširali neposredno pre merenja;
- 4) Ispitanici su pre merenja ispraznili bešiku;
- 5) Merenja su sprovedena u optimalnim temperaturnim uslovima (20-25 °C)."

Za potrebe istraživanja, izabrana su dva relevantna pokazatelja telesne strukture:

- 1) Bezmasna masa tela (kg) – predstavlja količinu vode, proteina i minerala u telu;
- 2) Procenat telesne masti (%) – izračunava se tako što se od telesne mase oduzme bezmasna masa tela i tako dobije telesna mast.

Obim struka je 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.

### **3.1.3. Podaci o kliničkim karakteristikama**

Podaci o kliničkim karakteristikama ispitanica su obuhvatali određivanje stadijuma pubertetskog razvoja (porast dojki, pubične i aksilarne dlakavosti) po standardima Tannera i saradnika (113), stepen hirzutizma izražen F-G skorom (eng. Ferriman-Gallwey score) (114), i prisustvo akni, akantoze nigrikans i strija. Sistolni i dijastolni krvni pritisak je meren živinim manometrom sa preciznošću od 1 mmHg, u skladu sa važećim Smernicama za prevenciju, dijagnozu i terapiju visokog krvnog pritiska kod dece i adolescenata (115).



### **3.1.4. Podaci iz porodične anamneze**

Podaci iz porodične anamneze dobijeni su od adolescentkinja i roditelja, a odnosili su se na postojanje gojaznosti, dijabetesa melitusa tipa 2, arterijske hipertenzije, dislipidemije, kardiovaskularnog ili cerebrovaskularnog insulta kod članova porodice (roditelji, braća, sestre, tetke, ujaci, stričevi, babe, dede).

## **3.2. ODREĐIVANJE BIOHEMIJSKIH PARAMETARA**

### **3.2.1. Priprema plazme**

Krv iz koje su određivani biohemijski parametri, hormoni i faktori oksidativnog stresa, uzimana je venepunkcijom, u epruvete sa Na citratom i to u jutarnjim časovima (najkasnije do 8:30), našte, posle najmanje 12-14 sati gladovanja. Plazma je odvojena centrifugiranjem na 3000 obrtaja/min u trajanju od 15 minuta, na temperaturi od +4°C. Zbog nestabilnosti tiol grupa, uzeta krv je odmah centrifugirana, a dobijena plazma alikvotirana i zamrznuta na -80°C, i tako čuvana do momenta ispitivanja.

### **3.2.2. Određivanje biohemijskih parametara u plazmi**

Rezultati biohemijskih parametara su dobijeni upotrebom originalnih Roche-ovih reagenasa na automatskom analizatoru Hitachi 6000 Cobas c501® (Roche).

Koncentracija glikemije u serumu je određena enzimskom referentnom metodom sa heksokinazom i izražena u mmol/l (116). Iz uzorka venske krvi merena je koncentracija glukoze našte (Glc 0'), a zatim tokom testa oralnog opterećenja glukozom (OGTT) u 30, 60, 90. i 120. minutu (Glc 30', Glc 60', Glc 90' i Glc 120').

Koncentracija ureje (mmol/l) određena je kinetičkim testom sa ureazom i glutamat dehidrogenazom, a vrednost kreatinina (μmol/l) kinetičkom Jaffe metodom bez deproteinizacije (117).

Koncentracije elektrolita – natrijuma, kalijuma i hlora (mmol/l), određene su indirektnom potenciometrijom, primenom jon-selektivnih elektroda (118). Za merenje koncentracije kalcijuma i magnezijuma (mmol/l) korišćen je fotometrijski test, metoda krajnje tačke (119). Serumski nivo gvožđa ( $\mu\text{mol/l}$ ) određen je metodom sa ferozinom (120), a koncentracija ukupnog bilirubina ( $\mu\text{mol/l}$ ) diazo metodom (121).

Aktivnosti aminotransferaza u serumu (aspartat aminotransferaza – AST i alanin aminotransferaza – ALT) merene su enzimskim metodom pod dejstvom malat dehidrogenaze i laktat dehidrogenaze, prema preporukama Međunarodne federacije za kliničku hemiju i laboratorijsku medicinu (IFCC). Vrednosti su izražene u IJ/l sa preciznošću od 1 IJ/l. Koncentracija mokraćne kiseline ( $\mu\text{mol/l}$ ) određivana je enzimskim kalorimetrijskim testom pod dejstvom urikaze (122).

Koncentracija ukupnih proteina određivana je kolorimetrijski, test metodom krajnje tačke, odnosno biuretskom reakcijom, dok je koncentracija albumina određena fotometrijski, test metodom krajnje tačke, reakcijom sa BCG-brom krezol zelenim. Dobijene vrednosti su izražene u g/l (121).

Koncentracija holesterola u serumu određivana je kolorimetrijskim metodom, a koncentracija HDL-holesterola homogenim enzimskim kolorimetrijskim testom. Koncentracija LDL-holesterola u serumu je izračunata pomoću Friedwald-ove formule (za trigliceride manje od 2,2 mmol/l):  $\text{LDL (mmol/l)} = \text{holesterol} - (\text{trigliceridi} : 2,2 + \text{HDL-C})$  (123). Koncentracija triglicerida (mmol/l) u serumu određivana je enzimskim kolorimetrijskim testom.

Koncentracija hemoglobina  $A_{1c}$  ( $\text{HbA}_{1c}$ ) merena je kalorimetrijskim metodom posle afinitetne hromatografije u uzorku venske krvi uzete sa Na citratom. Dobijena vrednost  $\text{HbA}_{1c}$  je izražena u procentima. Nivo fibrinogena u plazmi (g/l) određivan je modifikovanim metodom po Clauss-u (124), iz uzorka venske krvi uzete sa antikoagulansom, Na citratom. Koncentracija hs-CRP je određivana imunoturbidimetrijskim testom, a dobijene vrednosti su izražene u mg/l.

### 3.3. ODREĐIVANJE HORMONA

Nivoi hormona – FSH (IJ/l), LH (IJ/l), prolaktin (mIJ/l), estradiol (pmol/l), progesteron (nmol/l), testosteron (nmol/l), TSH (mIJ/l),  $\text{fT}_4$  (pmol/l), 17-OHP (nmol/l), kortizol (nmol/l) i

insulin našte (Ins 0') (mIJ/l), a zatim i tokom OGTT-a, u 30, 60, 90. i 120. minutu (Ins 30', Ins 60', Ins 90', Ins 120') su određivani na imunohemijskom analizatoru Cobas e411® (Roche), metodom elektrohemiluminiscencije. Prilikom merenja se vodilo računa o tome da senzitivnost, specifičnost i koeficijenti varijacije unutar testa budu u okviru granica propisanih od strane proizvođača. Hormonske analize su određivane u folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa.

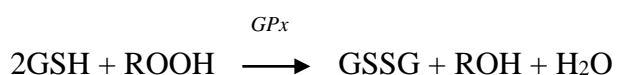
### 3.4. ODREĐIVANJE PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA

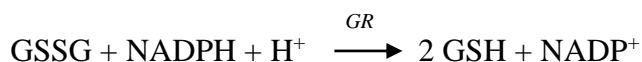
#### 3.4.1. Određivanje koncentracije proteinskih tiol grupa u plazmi

Proteinske tiol grupe u plazmi su određivane sprektrofotometrijski, upotrebom Ellman-ovog reagensa (DTNB) po metodi Jocelyn-a (125). U reakciji proteinskih tiol grupa (P-SH) i DTNB dolazi do redukovanja DTNB [5,5'-ditiobis (2-nitrobenzoeva kiselina)] i stvaranja žuto obojenog anjona 5-tio 2-nitrobenzoeve kiseline (TNB). Do redukcije Ellmano-ovog reagensa i stvaranja TNB dolazi i pod dejstvom svetlosti. Prilikom određivanja proteinskih tiol grupa i reagensi i analize su bili zaštićeni od izvora svetlosti, kako bi se sprečilo nespecifično redukovanje DTNB. Slepa proba analize rađena je za svaki pojedinačni uzorak. Koncentracija proteinskih tiol grupa izražena je u  $\mu\text{mol/g}$  proteina.

#### 3.4.2. Određivanje aktivnosti glutacion peroksidaze u plazmi

Aktivnost glutacion peroksidaze u plazmi je određivana spektrofotometrijski, korišćenjem metode Günzler-a i saradnika (126). Ovaj metod se zasniva na reakciji redukcije t-butil hidroperoksida pod uticajem glutacion peroksidaze (GPx) u odgovarajući alkohol. Redukovani GSH, koji je inače specifičan donator vodonika, oksiduje se u glutacion disulfid (GSSG) (prva reakcija). Glutacion disulfid se redukuje u GSH u povezanoj reakciji koju katalizuje glutacion reduktaza u prisustvu NADPH kao kofaktora (druga reakcija).





Mera aktivnosti glutathion peroksidaze se ogleda u brzini oksidacije NADPH u NADP<sup>+</sup>. Ona se prati spektrofotometrijski na talasnoj dužini od 340 nm. Molarni apsorpcioni koeficijent za NADPH iznosi 6,22 x 10<sup>3</sup> l mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>, na talasnoj dužini od 340 nm. Brzina oksidacije NADPH se računa kao razlika u brzini oksidacije NADPH u prisustvu i odsustvu enzima i to prema formuli:

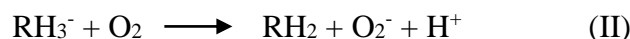
$$\frac{\text{APS uzorka} - \text{APS slepe probe} \times \text{TV} \times \text{FR}}{\epsilon \text{mM (NADPH)} \times V \times 0,25} = \text{U/l}$$

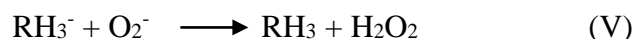
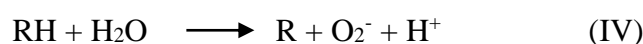
$\epsilon \text{mM (NADPH)}$  = 6,22 - ekstinkcioni koeficijent (l x mM<sup>-1</sup> x cm<sup>-1</sup>); APS uzorka - srednja vrednost apsorpcije uzorka u minuti; APS slepe probe - srednja vrednost apsorpcije slepe probe u minuti; TV - ukupna zapremina (1000 μl); V - zapremina uzorka (50 μl); FR - faktor razblaženja

Aktivnost glutathion peroksidaze izražena je u U/l plazme. Jedinica aktivnosti glutathion peroksidaze (U) je definisana kao količina enzima koja katališe oksidaciju jednog μmola NADPH u minuti u navedenim uslovima.

### 3.4.3. Određivanje aktivnosti superoksid dismutaze u plazmi

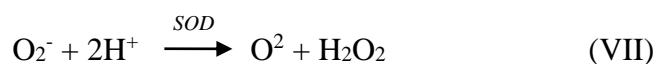
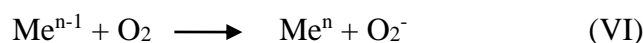
Aktivnost superoksid dismutaze u plazmi je određena spektrofotometrijski, po metodi Misra i Fridovicha (127). Metod se bazira na inhibiciji stvaranja adrenohroma tokom spontane oksidacije adrenalina u baznoj sredini. Mehanizam spontane oksidacije adrenalina u kome superoksidni anjon kao reaktivno jedinjenje izaziva propagaciju lančane reakcije, može da se predstavi na sledeći način:





*RH<sub>3</sub><sup>-</sup>: adrenalin anjon; R: adrenohrom*

Lančana reakcija započinje jednovalentnom oksidacijom anjona adrenalina, izazvanom metalnim katjonom (prva reakcija) ili superoksid anjonom (peta reakcija). Redukovani metalni katjon, nastao u toku prve reakcije, može da bude oksidovan pomoću molekulskog kiseonika pri čemu nastaje superoksid anjon (šesta reakcija).



Superoksid dismutaza uklanja superoksid anjon i prekida autooksidaciju adrenalina, a time i stvaranje adrenohroma. Step en inhibicije stvaranja adrenohroma srazmeran je aktivnosti superoksid dismutaze. Brzina stvaranja adrenohroma se prati spektrofotometrijski na talasnoj dužini od 480 nm. Inhibicija spontane oksidacije adrenalina određuje se u odnosu na vrednost promene apsorpcije iste reakcione mešavine u koju je umesto plazme dodat pufer. Jedinica aktivnosti superoksid dismutaze (U) se definiše kao količina enzima koja za 50% inhibira spontanu oksidaciju adrenalina u minuti u navedenim uslovima. Aktivnost superoksid dismutaze je izražena u U x 10<sup>3</sup>/l plazme.

Izračunavanje aktivnosti superoksid dismutaze

Odabrana je ona koncentracija adrenalina koja će u kontrolnom merenju dati promenu apsorpcije od 0,025 u minuti. Adrenalin je razblaživan sa 20 mmol/l HCl kako bi se postiglo radno razblaženje i promena apsorpcije u minuti od 0,025, koja je izabrana zato što je utvrđeno da SOD tada postiže najviši procenat inhibicije autooksidacije adrenalina. Aktivnost SOD u relativnim jedinicama se izračunava preko sledeće formule:

$$0.0125 : 1U = [0,0125 - (\Delta APS \text{ analize/min})] : X$$

Kako bi se dobila aktivnost SOD u 1 ml plazme, dobijena vrednost se množi sa razblaženjem uzorka, a zatim sa 1000 da bi se izračunala aktivnost SOD u zapremini od 1 litra plazme.

### 3.5. ULTRAZVUČNI PREGLED ABDOMENA I MALE KARLICE

Ultrazvučni pregled male karlice je urađen kod svih ispitanica na početku ispitivanja i po završetku tromesečne intervencije. Pregled je obavljen od strane ginekologa Republičkog centra za planiranje porodice, na aparatu Voluson-E<sup>®</sup>, abdominalnom dopler sondom 4-7 MHz. Prilikom pregleda je opisan morfološki izgled materice, precizno je izmerena debljina endometrijuma, izmerene su sve tri dimenzije jajnika i opisan je morfološki izgled jajnika. Na osnovu izmerenih dijametara je izračunata zapremina materice, kao i zapremina jajnika uz pomoć formule  $V = a \times b \times c \times 0,523$  (128). Ciljani ultrazvučni pregled abdomena je urađen od strane radiologa, pre početka i po završetku intervencije, u cilju otkrivanja masnih infiltrata u jetri (129).

### 3.6. IZVEDENE VREDNOSTI

Nakon prikupljanja osnovnih podataka izračunati su sledeći parametri:

1. Indeks telesne mase (ITM), dobijen je deljenjem telesne mase izražene u kilogramima kvadratom telesne visine izražene u metrima -  $TM(kg)/TV(m^2)$ , sa preciznošću od dve decimale (6);
2. ITM za odgovarajući pol i uzrast izražen skorom standardnih devijacija (SSD) sa preciznošću od dve decimale, a u skladu sa važećim standardima rasta i uhranjenosti dece i adolescenata SZO, dobijen je korišćenjem računarskog programa "WHO AnthroPlus v 1.0.2" (130);
3. Homeostatski indeks insulinske rezistencije (HOMA-IR), kao pokazatelj stepena bazalne rezistencije na insulin, dobijen je pomoću sledeće formule:

HOMA-IR =  $\text{Glc } 0' \text{ (mmol/l)} \times \text{Ins } 0' \text{ (mIJ/l)} / 22,5$ , sa preciznošću od jedne decimale (131);

4. Indeks osetljivosti na insulin (ISI) Matsuda, kao najčešće korišćen pokazatelj stepena rezistencije na insulin u toku OGTT-a, određen je pomoću formule:

$\text{ISI (Matsuda)} = 10000 / \sqrt{[(\text{srednja vrednost glikemija tokom OGTT} \times \text{srednja vrednost insulinemija tokom OGTT}) \times (\text{Glc } 0' \times \text{Ins } 0')]}$ , pri čemu su glikemije izražene u mg/dl, a insulinemije u mIJ/l (132);

5. Površina ispod krive glukoze ( $\text{AUC}_{\text{glukoze}}$ ) određena je pomoću formule (133):

$\text{AUC}_{\text{glukoze}} = 0,5 \times (0,5 \times \text{Glc } 0' + \text{Glc } 30' + \text{Glc } 60' + \text{Glc } 90' + 0,5 \times \text{Glc } 120')$ ;

6. Površina ispod krive insulina ( $\text{AUC}_{\text{insulina}}$ ) određena je pomoću formule (133):

$\text{AUC}_{\text{insulina}} = 0,5 \times (0,5 \times \text{Ins } 0' + \text{Ins } 30' + \text{Ins } 60' + \text{Ins } 90' + 0,5 \times \text{Ins } 120')$ .

### 3.7. ERGOSPIROMETRIJA

Kardiorespiratorni kapacitet adolescentkinja je procenjen testom opterećenja, odnosno ergospirometrijom. Ergospirometrija je složena metoda ispitivanja tolerancije na napor. U toku postepenog fizičkog opterećenja na ergobiciklu ili pokretnoj traci, meri se ventilacija pluća, analizira sadržaj gasova u izdahnutom vazduhu, saturacija hemoglobina kiseonikom, srčana frekvencija, elektrokardiografija i vrednost krvnog pritiska. Ispitanice su savetovane da se 24h uoči testa ne izlažu većem fizičkom naporu i da najmanje dva sata pre testa ne jedu i ne uzimaju pića sa kofeinom (134,135).

Test je izvođen u prepodnevnim časovima na ergobiciklu (Jaeger MasterScreen CPX; Carefusion, Hoechberg, Germany) uz udisanje sobnog vazduha, preko usnika ili maske za lice. Posle perioda mirovanja od dva minuta, ispitanice su zamoljene da tri minuta okreću pedale ergobicikla bez opterećenja, ritmično 55-60 obrtaja u minuti. Od početne vrednosti od 10-15 W, opterećenje je planirano prema predviđenim maksimalnim vrednostima, prema RAMP protokolu sa ciljem da faza opterećenja traje oko 10 minuta. Ispitanice su stimulisane da dostignu najveće moguće opterećenje, a test se smatrao uspešnim ako je: maksimalna srčana frekvencija bila veća od 95% predviđene srčane frekvencije (220 – godine) ili je respiratorni koeficijent bio veći od 1,1.

Najčešće korišćen pokazatelj stanja utreniranosti kod zdravih je potrošnja kiseonika ( $VO_2$ ). Pri maksimalnom opterećenju se  $VO_2$  naziva  $VO_{2max}$ . Test je bio prekinut pre vremena u slučaju pojave izrazite depresije ST segmenta ( $>3$  mm) ili aritmije na elektrokardiografiji (EKG) i bola u grudima (136).

Tokom ergospirometrije su praćeni sledeći parametri: dostignuto vršno opterećenje ( $W_{peak}$ ), potrošnja kiseonika u miru ( $VO_{2rest}$ ), potrošnja kiseonika pri vršnom opterećenju ( $VO_{2peak}$ ), maksimalna srčana frekvencija (otkucaji/min), disajna frekvencija, disajni koeficijenti za kiseonik i ugljen-dioksid. Kao referentne vrednosti  $W_{peak}$  su uzete vrednosti Wassermana i saradnika (137). Potrošnja kiseonika pri vršnom opterećenju je izražena po kg TM ( $VO_{2peak}/kg$ ) i po kg mršave telesne mase. Isto tako, meren je neinvazivno arterijski krvni pritisak u mirnoj fazi i svaki minut tokom opterećenja i kontinuirano praćen 12-kanalni EKG i pulsna oksimetrija (134).

### **3.8. INTERVENCIJE**

#### **3.8.1. Dijetetska intervencija**

Svim ispitanicama je preporučena standardna, uravnotežena, hipokalorijska dijeta sa smanjenim unosom masti (1500-1700 kcal/dnevno), koju su sprovodile tokom tri meseca. Ispitanice su dobile preporuku da redukuju kalorijski unos za 300-500 kcal dnevno, tako da 50-55% kalorijskog unosa potiče iz ugljenih hidrata, 25-30% iz masti, a 20% iz proteina, što je u saglasnosti sa vodičem Američkog udruženja za srce (engl. American Heart Association, AHA) (138).

Adolescentkinje i roditelji (obično majke) su tokom tri meseca bile na 4-6 individualnih pregleda (20-30 minuta) kod pedijatra, specijaliste ishrane. Tokom pregleda su adolescentkinje bar 10 minuta bile same sa pedijatrom, a kasnije su pregledu prisustvovala i majke. Ispitanice su dobile detaljna uputstva o osnovnim principima pravilne ishrane, opšte preporuke o broju i rasporedu obroka, unosu namirnica iz pojedinih grupa i individualne preporuke o ukupnom dnevnom kalorijskom unosu. Svaka ispitanica je dobila predlog jelovnika za sedam dana u pisanoj formi, shodno navikama i školskim obavezama. Na kontrolne preglede ispitanice su donosile dnevnik ishrane za prethodnih sedam dana.



Roditelji (najčešće majka) su tokom pregleda dobijali uputstva o pravilnom izboru namirnica, pripremi hrane i veličini porcija koje treba da ponude adolescentkinjama. Tokom intervencije je u fokusu bila adolescentkinja, a ne majka, s obzirom na to da u ovom periodu razvoja deca manje vremena provode sa roditeljima i sve češće jedu van kuće, tako da je uticaj roditelja minimalan.

Ispitanice su na početku i na kraju studije (nedelja pre početka intervencije i poslednja nedelja intervencije) popunile upitnik o ishrani po sećanju za prethodna četiri dana (tri radna dana i jedan dan vikenda), na osnovu kog je izračunat dnevni kalorijski unos i unos makronutrijenata. Podaci su analizirani pomoću softvera (Nutrisoft 1.10, Srbija).

### **3.8.2. Aerobni intervalni trening**

Aerobni intervalni trening je intervalni trening visokog intenziteta, koji je sproveden dva puta nedeljno (sredom i subotom) u teretani na traci, pod nadzorom glavnih istraživača i nekoliko studenata Fakulteta sporta i fizičkog vaspitanja, koji su nadgledali i motivisali ispitanice.

Ovaj trening se sastoji od deset minuta zagrevanja (60-70% maksimalne srčane frekvencije), četiri naizmenična intervala od četiri minuta intenzivnog hoda, trčanja, vežbanja ili vožnje bicikla uz postizanje 80-90% maksimalne srčane frekvencije, tri minuta aktivnog odmora (50-70% maksimalne srčane frekvencije) i na kraju pet minuta laganog hoda, odnosno perioda „hlađenja“ (1). Ukupno trajanje treninga je bilo 43-45 minuta. Tokom svakog treninga je praćena srčana frekvencija i zdravstveno stanje ispitanica, a brzina i nagib na traci su menjani da bi se postigla individualno određena maksimalna srčana frekvencija u svakom intervalu, za svaku ispitanicu ponaosob.

Podaci o svakodnevnoj fizičkoj aktivnosti ispitanica u vidu broja pređenih koraka i potrošenih kalorija su dobijeni pregledom sedmodnevne memorije pedometra (Walking style One 2.1, Omron, Prizma, Srbija). Adolescentkinje su nosile pedometar nedelju dana pre početka intervencije i poslednjih nedelju dana intervencije. Tokom vežbanja ispitanice nisu nosile pedometar.

U studiju su uključene samo one adolescentkinje čija je komplijansa kad je AIT u pitanju bila bar 80%. Adherencija u vežbanju je izračunata prema formuli:  $A = T/T_{\max} \times 100$ , gde je T –

broj urađenih treninga tokom tri meseca,  $T_{max}$  – teoretski maksimalan broj treninga kojima je ispitanica trebalo da prisustvuje za tri meseca. U studiju su uključene samo adolescentkinje čija je adherencija bila 90%. U slučaju da su bile sprečene da dođu na trening, ispitanice su bile dužne da ga nadoknade u nekom drugom terminu, uz nadzor supervizora.

### 3.9. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Statistička analiza podataka urađena je pomoću Statističkog paketa za softver (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0; Armonk, NY: IBM Corp). Dobijeni rezultati su obrađeni i analizirani primenom deskriptivne statistike za opis podataka i inferencijalne statistike za analizu razlika unutar i između grupa. Za procenu normalnosti raspodele varijabli korišćen je Shapiro-Wilk-ov test. Parametrijske kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija (SD), a neparametrijske kao srednja vrednost (minimum - maksimum).

Za analizu parametrijskih zavisnih varijabli korišćena je analiza kovarijanse (ANCOVA). Nezavisna varijabla, grupa, uključivala je dva nivoa: Dijeta i Dijeta + AIT. Vrednosti pre testa korišćene su kao kovarijata. Kad je bilo potrebno, korišćena su poređenja Bonferronijevim testom da bi se ispitala razlike između grupa. Za izračunavanje veličine efekta je korišćena parcijalna eta statistika, i vrednosti 0,01, 0,06 i 0,14 su interpretirane kao mala, srednja i velika veličina efekta (139).

Razlike unutar grupa u parametrijskim varijablama su analizirane t-testom za zavisne uzorke. Veličina efekta vežbanja unutar grupe je procenjena korišćenjem ‘Cohen’s d’, koji je interpretiran na sledeći način: mala veličina efekta (0,20); mala do srednja veličina efekta (0,20 – 0,50) i srednja do velika veličina efekta (0,50 – 0,80) (140). Verovatnoća manja od 0,05 se smatrala statistički značajnom, dok je verovatnoća manja od 0,01 bila visoko statistički značajna. Obrađeni podaci i dobijeni rezultati prikazani su tabelarno i grafički.

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U studiju je bilo uključeno četrdeset četiri adolescentkinje, koje su upućene u Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ zbog gojaznosti. Adolescentkinje su podeljene u dve podgrupe. Prvu je činilo 22 ispitanice koje su bile na uravnoteženoj hipokalorijskoj dijeti, od kojih je 20 završilo ispitivanje. Dve devojke su odustale zbog manjka vremena i školskih obaveza. U drugoj podgrupi bilo je 22 ispitanice, koje su bile na uravnoteženoj hipokalorijskoj dijeti i aerobnom intervalnom treningu, od kojih je 19 adolescentkinja završilo ispitivanje. Tri ispitanice su isključene iz studije zbog loše adherencije (66,7%, 70,8%, 75,0%).

### 4.1. KLINIČKE, BIOHEMIJSKE I HORMONSKE KARAKTERISTIKE ISPITANICA

U ispitivanoj grupi od 39 adolescentkinja, analizirani su anamnestički podaci iz lične i porodične anamneze, koji su dobijeni anketom. Sve ispitanice su rođene u terminu i imale su uredan rani psihomotorni razvoj. Vrednosti telesnih masa na rođenju ispitanica se nisu statistički značajno razlikovale ( $p = 0,941$ ), kao ni Apgar skor ( $p = 0,265$ ). Ni jedna ispitanica nije pušila cigarete, niti je konzumirala alkohol.

Svih 39 ispitanica je u porodici imalo bar jednog gojaznog bliskog srodnika (roditelje, braću, sestre, babe i dede). U grupi devojaka koje su bile na dijeti trinaest ispitanica je imalo obolele od dijabetesa melitusa tipa 2 (65%), dok ih je u AIT grupi imalo dvanaest (63%), tako da nije otkrivena statistički značajna razlika između grupa u pojavi dijabetesa melitusa tipa 2 u porodici. Sve ispitanice su u porodici imale bar jednog bliskog srodnika koji se leči od hipertenzije. U grupi na dijeti, jedanaest ispitanica je imalo bar jednog bliskog srodnika sa dislipidemijom (55%), dok ih je u AIT grupi imalo trinaest (68%). Nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa u pojavi dislipidemije u porodici. Kod trinaest ispitanica u grupi na dijeti je bar jedan bliski srodnik imao kardiovaskularni insult (65%), dok ih je u AIT grupi imalo njih jedanaest (58%), tako da nije registrovana statistički značajna razlika između grupa.

#### 4.1.1. Kliničke karakteristike adolescentkinja

Kliničke karakteristike ispitivanih adolescentkinja prikazane su u Tabeli 2.

**Tabela 2.** Kliničke karakteristike ispitanica

	<b>Dijeta</b> (n=20)	<b>Dijeta + AIT</b> (n=19)	<b>P</b>
<b>Uzrast, godine</b>	15,5 ± 1,5	16,2 ± 1,3	0,088
<b>Telesna masa, kg</b>	89,3 ± 13,8	90,1 ± 11,8	0,661
<b>ITM, kg/m<sup>2</sup></b>	33,2 ± 3,5	32,6 ± 2,7	0,772
<b>ITM-SSD</b>	2,71 ± 0,41	2,57 ± 0,37	0,351
<b>Obim struka, cm</b>	98,5 ± 11,2	94,9 ± 6,2	0,380
<b>Obim struka/telesna visina</b>	0,60 ± 0,06	0,57 ± 0,03	0,093
<b>Akne na licu, n</b>	1 (5%)	0 (0%)	0,692
<b>Akantoza nigrikans, n</b>	17 (85%)	17 (85%)	1,000
<b>Telesna mast, %</b>	45,6 ± 3,5	44,3 ± 4,9	0,464
<b>Bezmasna masa tela, kg</b>	48,4 ± 6,9	49,9 ± 6,9	0,409
<b>Bazalni metabolizam, kcal</b>	1413 ± 151	1445 ± 147	0,428
<b>SKP, mmHg</b>	120,0 ± 8,8	121,4 ± 5,6	0,545
<b>DKP, mmHg</b>	75,6 ± 7,7	77,2 ± 6,0	0,391

Uzrast ispitanica, ITM, ITM-SSD, obim struka, odnos obima struka i telesne visine, prisustvo akni na licu i akantoze nigrikans na vratu i pregibima, F-G skor, procenat telesne masti, bezmasna masa tela, bazalni metabolizam, vrednosti SKP i DKP nisu se značajno razlikovale među grupama ispitanica ( $p > 0,05$ ). F-G skor je kod svih adolescentkinja bio manji od 8.

#### 4.1.2. Biohemijske karakteristike adolescentkinja

Rezultati biohemijskih analiza ispitanica su prikazani u Tabeli 3.

**Tabela 3.** Biohemijske karakteristike ispitanica

	<b>Dijeta</b> (n=20)	<b>Dijeta + AIT</b> (n=19)	<b>p</b>
<b>Urea, mmol/l</b>	4,14 ± 0,87	4,03 ± 0,93	0,659
<b>Kreatinin, µmol/l</b>	76,71 ± 8,63	79,28 ± 8,63	0,265
<b>Kalijum, mmol/l</b>	4,12 ± 0,26	4,04 ± 0,30	0,445
<b>Natrijum, mmol/l</b>	139,8 ± 2,8	140,4 ± 1,4	0,947
<b>Hlor, mmol/l</b>	102,9 ± 2,8	101,2 ± 2,5	0,867
<b>TC, mmol/l</b>	3,85 ± 0,68	4,06 ± 0,73	0,392
<b>HDL-C, mmol/l</b>	1,31 ± 0,28	1,29 ± 0,30	0,917
<b>LDL-C, mmol/l</b>	2,13 ± 0,68	2,37 ± 0,57	0,288
<b>TG, mmol/l</b>	0,90 ± 0,35	0,89 ± 0,27	0,829
<b>TC/HDL-C</b>	3,10 ± 1,03	3,26 ± 0,69	0,466
<b>LDL-C/HDL-C</b>	1,76 ± 0,85	1,93 ± 0,60	0,579
<b>TG/HDL-C</b>	0,75 ± 0,48	0,73 ± 0,31	0,943
<b>Gvožđe, µmol/l</b>	15,13 ± 6,19	16,61 ± 6,01	0,411
<b>AST, IJ/l</b>	17,29 ± 4,77	18,28 ± 5,20	0,511
<b>ALT, IJ/l</b>	17,24 ± 7,33	15,89 ± 4,54	0,581
<b>Ukupni bilirubin, µmol/l</b>	8,44 ± 4,40	9,61 ± 5,22	0,347
<b>Direktni bilirubin, µmol/l</b>	3,56 ± 1,46	3,52 ± 1,49	0,925
<b>Fibrinogen, g/l</b>	3,67 ± 0,70	3,67 ± 0,59	0,921
<b>hsCRP, mg/l</b>	2,39 ± 2,74	4,40 ± 6,01	0,220

Prosečne izmerene vrednosti uree, kreatinina, kalijuma, natrijuma, hlora, holesterola, HDL i LDL-holesterola, triglicerida, lipidnih indeksa, gvožđa, jetrinih transaminaza, fibrinogena i hsCRP-a nisu se statistički značajno razlikovale među ispitivanim grupama ( $p > 0,05$ ).

#### 4.1.3. Hormonski status adolescentkinja

Rezultati hormonskih analiza adolescentkinja su prikazani u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Hormonski status adolescentkinja

	<b>Dijeta</b> (n=20)	<b>Dijeta + AIT</b> (n=19)	<b>p</b>
<b>FSH, IJ/l</b>	4,22 ± 1,27	5,02 ± 1,59	0,106
<b>LH, IJ/l</b>	5,41 ± 2,61	3,96 ± 1,89	0,110
<b>Prolaktin, mIJ/l</b>	285 ± 114	310 ± 100	0,481
<b>Estradiol, pmol/l</b>	127 ± 110	86 ± 21	0,265
<b>Progesteron, nmol/l</b>	1,48 ± 1,33	1,77 ± 1,27	0,396
<b>Testosteron, nmol/l</b>	1,36 ± 0,62	1,27 ± 0,52	0,769
<b>TSH, mIJ/l</b>	2,02 ± 1,01	2,03 ± 0,77	0,697
<b>ft4, pmol/l</b>	14,54 ± 2,36	14,29 ± 2,79	0,845
<b>17-OHP, nmol/l</b>	3,26 ± 1,43	3,35 ± 1,00	0,714
<b>Kortizol, nmol/l</b>	320 ± 125	327 ± 121	0,868

Vrednosti FSH, LH, prolaktina, estradiola, progesterona, testosterona, TSH, ft4, 17-hidroksiprogesterona i kortizola se nisu razlikovale između grupa ( $p > 0,05$ ).

## 4.2. BIOHEMIJSKE I HORMONSKE PROMENE TOKOM OGTT

Tokom OGTT su merene koncentracije glukoze i insulina u 0, 30, 60, 90. i 120. minutu. U Tabeli 5 su prikazane vrednosti glukoze i insulina izmerene tokom OGTT, koje se nisu značajno razlikovale između grupa pre početka intervencije ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 5.** OGTT i indeksi insulinske akcije

	<b>Dijeta</b> (n=20)	<b>Dijeta + AIT</b> (n=19)	<b>p</b>
<b>Glukoza 0' (mmol/l)</b>	4,66 ± 0,37	4,80 ± 0,40	0,272
<b>Glukoza 30' (mmol/l)</b>	7,15 ± 0,71	7,01 ± 1,09	0,784
<b>Glukoza 60' (mmol/l)</b>	7,14 ± 1,51	6,62 ± 1,30	0,221
<b>Glukoza 90' (mmol/l)</b>	6,58 ± 1,34	5,77 ± 1,07	0,056
<b>Glukoza 120' (mmol/l)</b>	6,25 ± 1,02	5,61 ± 1,05	0,057
<b>Insulin 0' (mIJ/l)</b>	14,0 ± 5,8	15,6 ± 11,3	0,933
<b>Insulin 30' (mIJ/l)</b>	101,7 ± 51,8	85,8 ± 42,2	0,535
<b>Insulin 60' (mIJ/l)</b>	97,8 ± 67,5	102,6 ± 101,7	0,755
<b>Insulin 90' (mIJ/l)</b>	92,2 ± 82,2	68,7 ± 40,4	0,410
<b>Insulin 120' (mIJ/l)</b>	79,5 ± 56,6	58,9 ± 46,3	0,108
<b>AUC<sub>glukoze</sub></b>	26,3 ± 3,3	24,6 ± 3,6	0,144
<b>AUC<sub>insulina</sub></b>	339 ± 212	294 ± 193	0,432
<b>HbA<sub>1c</sub>, %</b>	4,98 ± 0,24	4,99 ± 0,23	0,931
<b>HOMA-IR</b>	2,94 ± 1,31	3,35 ± 2,49	0,807
<b>ISI (Matsuda)</b>	3,98 ± 1,63	4,60 ± 2,70	0,673

Nije bilo statistički značajne razlike između grupa ni u pokazateljima insulinske osetljivosti i insulinske rezistencije, kao ni u  $AUC_{glukoze}$  i  $AUC_{insulina}$  ( $p > 0,05$ ).

### 4.3. PARAMETRI OKSIDATIVNOG STRESA

Izmerene vrednosti parametara oksidativnog stresa (tiol grupe i mokraćna kiselina), kao i aktivnost antioksidantnih enzima GPx i SOD kod adolescentkinja prikazani su u Tabeli 6.

**Tabela 6.** Parametri oksidativnog stresa i aktivnosti antioksidantnih enzima kod adolescentkinja

	<b>Dijeta</b> (n=20)	<b>Dijeta + AIT</b> (n=19)	<b>p</b>
<b>Tiol grupe (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	8,09 $\pm$ 0,24	8,04 $\pm$ 0,17	0,879
<b>Mokraćna kiselina (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	341 $\pm$ 60	315 $\pm$ 60	0,372
<b>GPx (U/l)</b>	421 $\pm$ 60	444 $\pm$ 76	0,563
<b>SOD (U/l)</b>	68,5 $\pm$ 20,9	57,3 $\pm$ 9,9	0,711

Nije uočena značajna razlika u aktivnosti antioksidanata GPx i SOD, niti u koncentraciji tiol grupa i mokraćne kiseline između ispitivanih grupa ( $p > 0,05$ ).

### 4.4. ISHRANA, FIZIČKA AKTIVNOST I KARDIORESPIRATORNI KAPACITET

Unos makronutrijenata, navike u ishrani, nivo svakodnevne fizičke aktivnosti i parametri kardiorespiratornog fitnesa su prikazani u Tabeli 7.



**Tabela 7.** Unos makronutrijenata, fizička aktivnost i kardiorespiratorni fitness adolescentkinja

	<b>Dijeta</b> (n=20)	<b>Dijeta + AIT</b> (n=19)	<b>P</b>
<b>Ishrana</b>			
Ugljeni hidrati, % EU	53,8 ± 3,3	44,0 ± 11,2	0,110
Proteini, % EU	14,2 ± 3,7	16,2 ± 4,0	0,117
Masti, % EU	31,9 ± 6,5	39,8 ± 12,5	0,064
Energetski unos - EU, kcal/dan	2252 ± 375	2451 ± 510	0,245
<b>Fizička aktivnost</b>			
Broj koraka/dan, n	7361 ± 1529	6286 ± 2627	0,060
kcal/dan	214 ± 69	201 ± 77	0,629
<b>Kardiorespiratorni fitness</b>			
WR, watts	170 ± 30	164 ± 31	0,664
VO <sub>2rest</sub> , ml/min/kg	3,66 ± 1,45	2,62 ± 1,19	0,528
VO <sub>2peak</sub> , ml/min/kg	24,7 ± 5,1	22,7 ± 5,2	0,693
ΔVO <sub>2</sub> /WR	10,3 ± 3,2	11,1 ± 2,3	0,494
Vršni protok O <sub>2</sub> , ml/otkucaj	11,6 ± 3,3	10,9 ± 2,5	0,536
ROP, ml/otkucaji/kg	13,0 ± 2,9	12,1 ± 2,4	0,290
HR <sub>rest</sub> , otkucaji/min	100 ± 18	108 ± 20	0,270
HR <sub>max</sub> , otkucaji/min	191 ± 9	189 ± 9	0,636

Nije utvrđena statistički značajna razlika u unosu ugljenih hidrata, proteina i masti, a ni u dnevnom energetsom unosu između grupa. Fizička aktivnost i parametri kardiorespiratornog fitnesa nisu se značajno razlikovali među grupama ispitanica pre početka intervencije ( $p > 0,05$ ).

#### 4.5. ULTRAZVUČNE KARAKTERISTIKE ISPITANICA

Karakteristike ultrazvučnog nalaza male karlice ispitanica su prikazane u Tabeli 8.

**Tabela 8.** Karakteristike ultrazvučnog nalaza male karlice ispitanica

	<b>Dijeta</b> (n=20)	<b>Dijeta + AIT</b> (n=19)	<b>p</b>
<b>Zapremina materice (ml)</b>	68,6 ± 20,2	82,1 ± 25,3	0,091
<b>Debljina endometrijuma (mm)</b>	6,10 ± 1,45	6,65 ± 1,72	0,277
<b>Zapremina jajnika (ml)</b>	10,5 (3,4 – 24,3)	12,3 (5,1 – 26,8)	0,445

Nije utvrđena statistički značajna razlika u zapremini materice, debljini endometrijuma i zapremini jajnika između grupa ( $p > 0,05$ ). U grupi devojaka koje su bile na dijeti trinaest ispitanica je imalo masnu jetru na ultrazvučnom pregledu abdomena (65%), dok ih je u AIT grupi imalo dvanaest (63%); nije dobijena statistički značajna razlika između grupa.

#### 4.6. KLINIČKE, BIOHEMIJSKE I HORMONSKE KARAKTERISTIKE ISPITANICA POSLE TROMESEČNE INTERVENCIJE

Prva grupa gojaznih pacijentkinja je tri meseca bila na hipokalorijskoj dijeti, dok je druga grupa uz dijetu išla na aerobni intervalni trening dva puta nedeljno.

##### 4.6.1. Kliničke karakteristike adolescentkinja pre i posle intervencije

Kliničke karakteristike adolescentkinja pre i posle intervencije su prikazane u Tabeli 9.

**Tabla 9.** Kliničke karakteristike adolescentkinja pre i posle intervencije u obe grupe

	Pre		Posle		p
	Dijeta	Dijeta + AIT	Dijeta	Dijeta + AIT	
<b>TM, kg</b>	89,3 ± 13,8	90,1 ± 11,8	87,1 ± 15,0*	85,4 ± 11,8**	0,163
<b>ITM, kg/m<sup>2</sup></b>	33,2 ± 3,5	32,6 ± 2,7	32,2 ± 4,0*	30,9 ± 3,3**	0,270
<b>ITM-SSD</b>	2,71 ± 0,41	2,57 ± 0,37	2,55 ± 0,49**	2,26 ± 0,54**	0,226
<b>OS, cm</b>	98,5 ± 11,2	94,9 ± 6,2	96,9 ± 11,4	91,5 ± 7,8*	0,240
<b>OS/TV</b>	0,60 ± 0,06	0,57 ± 0,03	0,59 ± 0,06	0,55 ± 0,05*	0,295
<b>Telesna mast, %</b>	45,6 ± 3,5	44,3 ± 4,9	44,0 ± 3,9**	41,8 ± 6,1*	0,379
<b>Bezmasna masa tela, kg</b>	48,4 ± 6,9	49,9 ± 6,9	48,5 ± 7,8	49,4 ± 6,9	0,302
<b>Bazalni metabolizam, kcal</b>	1413 ± 151	1445 ± 147	1427 ± 168	1549 ± 153**	0,000
<b>SKP, mmHg</b>	120,0 ± 8,8	121,4 ± 5,6	114,4 ± 6,8*	110,3 ± 8,5**	0,105
<b>DKP, mmHg</b>	75,6 ± 7,7	77,2 ± 6,0	72,4 ± 6,6	69,2 ± 6,2**	0,129

\*Statistički značajna razlika unutar grupe pre i posle intervencije,  $p < 0,05$  sa umerenom do velikom veličinom efekta ('Cohen's d' 0,52 – 0,77)

\*\*Statistički značajna razlika unutar grupe pre i posle intervencije,  $p < 0,01$  sa velikom veličinom efekta ('Cohen's d' 0,81 – 1,30)

U grupi koja je bila samo na hipokalorijskoj dijeti tokom tri meseca, utvrđena je značajno manja TM, ITM, sistolni krvni pritisak ( $p < 0,05$ ), ITM-SSD i procenat telesne masti ( $p < 0,01$ ). U grupi koja je tri meseca bila na dijeti i aerobnom intervalnom treningu utvrđena je značajno niža TM, ITM, ITM-SSD, sistolni i dijastolni krvni pritisak i viši nivo bazalnog metabolizma ( $p < 0,01$ ), kao i značajno manji OS, OS/TV i procenat telesne masti ( $p < 0,05$ ).

Statistički značajna razlika između grupa posle intervencije utvrđena je samo za nivo bazalnog metabolizma, koji je viši u grupi koja je vežbala ( $p < 0,01$ ).

#### 4.6.2. Biohemijske karakteristike adolescentkinja pre i posle intervencije

Biohemijske karakteristike adolescentkinja pre i posle tromesečne intervencije su prikazane u Tabeli 10.

**Tabela 10.** Biohemijske karakteristike adolescentkinja pre i posle intervencije u obe grupe

	Pre		Posle		p
	Dijeta	Dijeta + AIT	Dijeta	Dijeta + AIT	
<b>Urea, mmol/l</b>	4,14 ± 0,87	4,03 ± 0,93	4,15 ± 0,99	4,19 ± 0,87	0,750
<b>Kreatinin, μmol/l</b>	76,71 ± 8,63	79,28 ± 8,63	73,12 ± 11,84	72,11 ± 13,05	0,240
<b>Kalijum, mmol/l</b>	4,12 ± 0,26	4,04 ± 0,30	4,08 ± 0,25	4,04 ± 0,29	0,961
<b>Natrijum, mmol/l</b>	139,8 ± 2,8	140,4 ± 1,4	140,5 ± 1,1	140,9 ± 1,9	0,502
<b>Hlor, mmol/l</b>	102,9 ± 2,8	102,2 ± 2,5	102,1 ± 1,7	102,5 ± 1,9	0,296
<b>TC, mmol/l</b>	3,85 ± 0,68	4,06 ± 0,73	3,93 ± 0,60	4,02 ± 0,74	0,583
<b>HDL-C, mmol/l</b>	1,31 ± 0,28	1,29 ± 0,30	1,30 ± 0,26	1,33 ± 0,27	0,465
<b>LDL-C, mmol/l</b>	2,13 ± 0,68	2,37 ± 0,57	2,18 ± 0,55	2,28 ± 0,69	0,537
<b>TG, mmol/l</b>	0,90 ± 0,35	0,89 ± 0,27	1,00 ± 0,43	0,90 ± 0,32	0,376
<b>TC/HDL-C</b>	3,10 ± 1,03	3,26 ± 0,69	3,13 ± 0,76	3,10 ± 0,66	0,347
<b>LDL-C/HDL-C</b>	1,76 ± 0,85	1,93 ± 0,60	1,74 ± 0,53	1,77 ± 0,59	0,642
<b>TG/HDL-C</b>	0,75 ± 0,48	0,73 ± 0,31	0,86 ± 0,68	0,73 ± 0,37	0,347
<b>Gvožđe, μmol/l</b>	15,13 ± 6,19	14,18 ± 4,51	16,61 ± 6,01	16,02 ± 6,79	0,689
<b>AST, IJ/l</b>	17,29 ± 4,77	16,71 ± 4,79	18,28 ± 5,20	17,00 ± 3,61	0,908
<b>ALT, IJ/l</b>	17,24 ± 7,33	14,82 ± 6,38	15,89 ± 4,54	14,89 ± 5,07	0,733
<b>Fibrinogen, g/l</b>	3,67 ± 0,70	3,92 ± 0,69	3,67 ± 0,59	3,54 ± 0,71	0,054
<b>hsCRP, mg/l</b>	2,39 ± 2,74	4,40 ± 6,01	2,52 ± 2,27	2,93 ± 2,98*	0,039

\*Statistički značajna razlika unutar grupe pre i posle intervencije,  $p < 0,05$  sa umerenom do velikom veličinom efekta ('Cohen's  $d = 0,51$ )

Kod biohemijskih parametara, nije uočena statistički značajna razlika u koncentracijama elektrolita, lipida, transaminaza, gvožđa i fibrinogena posle tromesečne intervencije, ni u prvoj, ni u drugoj grupi, a ni između grupa. U grupi koja je tri meseca bila na dijeti i aerobnom intervalnom treningu utvrđena je značajno niža koncentracija hsCRP ( $p < 0,05$ ).

Statistički značajna razlika između grupa posle intervencije utvrđena je samo za hsCRP, koji je niži u grupi koja je vežbala ( $p < 0,05$ ).

#### 4.6.3. Hormonske karakteristike adolescentkinja pre i posle intervencije

Hormonske karakteristike adolescentkinja pre i posle intervencije u obe grupe su prikazane u Tabeli 11.

**Tabela 11.** Hormonske karakteristike adolescentkinja pre i posle intervencije u obe grupe

	Pre		Posle		p
	Dijeta	Dijeta + AIT	Dijeta	Dijeta + AIT	
<b>FSH, IJ/l</b>	4,22 ± 1,27	5,02 ± 1,59	4,08 ± 1,37	4,19 ± 1,56	0,865
<b>LH, IJ/l</b>	5,41 ± 2,61	3,96 ± 1,89	4,96 ± 2,68	3,97 ± 1,94	0,957
<b>Prolaktin, mIJ/l</b>	285 ± 114	310 ± 100	326 ± 140	283 ± 130	0,177
<b>Estradiol, pmol/l</b>	127 ± 110	86 ± 21	96 ± 69	87 ± 31	0,363
<b>Progesteron, nmol/l</b>	1,48 ± 1,33	1,77 ± 1,27	1,67 ± 1,90	1,61 ± 1,64	0,654
<b>Testosteron, nmol/l</b>	1,36 ± 0,62	1,27 ± 0,52	1,38 ± 0,56	1,28 ± 0,32	0,661
<b>TSH, mIJ/l</b>	2,02 ± 1,01	2,03 ± 0,77	1,95 ± 1,3	1,89 ± 1,00	0,964
<b>ft4, pmol/l</b>	14,54 ± 2,36	14,29 ± 2,79	12,88 ± 1,23**	12,81 ± 2,20*	0,977

	Pre		Posle		p
	Dijeta	Dijeta + AIT	Dijeta	Dijeta + AIT	
<b>17-OHP, nmol/l</b>	3,26 ± 1,43	3,35 ± 1,00	4,23 ± 2,53	4,16 ± 2,06	0,982
<b>Kortizol, nmol/l</b>	320 ± 125	327 ± 121	365 ± 142	354 ± 120	0,717

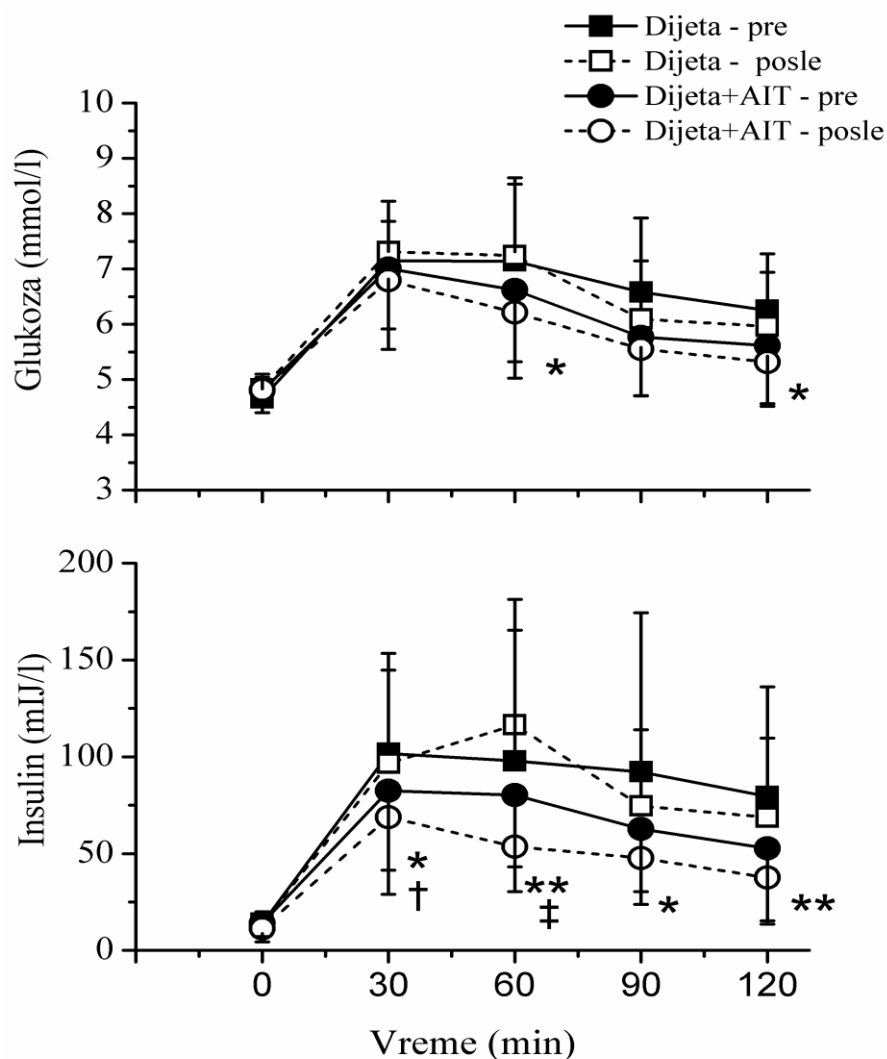
\*Statistički značajna razlika unutar grupe pre i posle intervencije,  $p < 0,05$  sa umerenom do velikom veličinom efekta ('Cohen's d' 0,52 – 0,77)

\*\*Statistički značajna razlika unutar grupe pre i posle intervencije,  $p < 0,01$  sa velikom veličinom efekta ('Cohen's d' 0,81 – 1,30)

Nisu uočene statistički značajne razlike u hormonskom statusu između grupa posle tri meseca intervencije, ali je unutar obe grupe uočeno značajno snižavanje koncentracije slobodnog tiroksina posle intervencije (grupa Dijeta  $p < 0,01$ ; grupa Dijeta + AIT  $p < 0,05$ ).

#### **4.7. BIOHEMIJSKE I HORMONSKE PROMENE TOKOM OGTT POSLE TROMESEČNE INTERVENCIJE**

Rezultati oralnog testa opterećenja glukozom su prikazani u Grafikonu 1. Koncentracije glukoze (60. i 120. min) i insulina (30, 60, 90. i 120. min) dobijene posle Dijeta + AIT intervencije su bile značajno niže u poređenju sa rezultatima posle intervencije hipokalorijskom dijetom ( $p < 0,05$ ). Pored toga, u grupi Dijeta + AIT, insulin u 30. min ( $p < 0,05$ ), a posebno insulin u 60. min ( $p < 0,01$ ) je bio značajno niži posle tromesečne intervencije.



**Grafikon 1.** Promene u rezultatima OGTT-a posle tromesečne intervencije kod adolescentkinja sa gojaznošću

\*Statistički značajna razlika između grupa,  $p < 0,05$ ;

\*\*Statistički značajna razlika između grupa,  $p < 0,01$ ;

†Statistički značajna razlika unutar grupe pre i posle intervencije,  $p < 0,05$ ;

‡ Statistički značajna razlika unutar grupe pre i posle intervencije,  $p < 0,01$ .

U skladu sa navedenim rezultatima,  $AUC_{\text{glukoze}}$ ,  $AUC_{\text{insulina}}$  i ISI su značajno poboljšani u grupi koje je bila tri meseca na hipokalorijskoj dijeti i aerobnom intervalnom treningu u poređenju sa grupom koja je bila samo na dijeti ( $p < 0,05$ ).  $AUC_{\text{insulina}}$  i ISI su posle intervencije značajno

poboljšani samo u grupi Dijeta + AIT ( $p < 0,05$ ). Nije bilo promena u procentu HbA<sub>1c</sub> i HOMA-IR unutar, ni između grupa posle tromesečne intervencije.

#### 4.8. PROMENE U PARAMETRIMA OKSIDATIVNOG STRESA POSLE TROMESEČNE INTERVENCIJE

Promene u parametrima oksidativnog stresa pre i posle intervencije u obe grupe su prikazane u Tabeli 12.

**Tabela 12.** Promene u parametrima oksidativnog stresa pre i posle intervencije u obe grupe

	Pre		Posle		p
	Dijeta	Dijeta + AIT	Dijeta	Dijeta + AIT	
<b>Tiol grupe (μmol/l)</b>	8,09 ± 0,24	8,04 ± 0,17	11,2 ± 0,3**	11,1 ± 0,5**	0,785
<b>Mokraćna kiselina (μmol/l)</b>	341 ± 60	315 ± 60	342 ± 51	288 ± 48	0,008
<b>GPx (U/l)</b>	421 ± 60	444 ± 76	302 ± 46**	370 ± 61**	0,002
<b>SOD (U/l)</b>	68,5 ± 20,9	57,3 ± 9,9	106 ± 24**	96,5 ± 13,7**	0,035

\*Statistički značajna razlika unutar grupe pre i posle intervencije,  $p < 0,05$  sa umerenom do velikom veličinom efekta ('Cohen's d' 0,52 – 0,77)

\*\*Statistički značajna razlika unutar grupe pre i posle intervencije,  $p < 0,01$  sa velikom veličinom efekta ('Cohen's d' 0,81 – 1,30)

Posle tromesečne intervencije, na osnovu statistički značajnog porasta koncentracije tiol grupa, glavnih „žrtvenih“ antioksidanasa, unutar obe grupe ( $p < 0,01$ ) može se zaključiti da je došlo do sniženja oksidativnog oštećenja proteina. Pored toga, mokraćna kiselina je značajno niža u grupi koja je bila na hipokalorijskoj dijeti i aerobnom intervalnom treningu, u odnosu na grupu koja je bila samo na hipokalorijskoj dijeti ( $p < 0,01$ ).



Iako je došlo do pada aktivnosti GPx unutar obe grupe ( $p < 0,01$ ), utvrđena je značajna razlika između grupa, odnosno aktivnost ovog enzima je posle intervencije značajno viša u grupi koja je bila na aerobnom intervalnom treningu ( $p < 0,01$ ). Pored toga, dobijena je i značajna razlika između grupa u aktivnosti SOD, koja je značajno viša u Dijeta grupi ( $p < 0,05$ ).

#### 4.9. PROMENE U ISHRANI, FIZIČKOJ AKTIVNOSTI I KARDIORESPIRATORNOM KAPACITETU

Promene u ishrani, fizičkoj aktivnosti i kardiorespiratornom fitnessu pre i posle intervencije u obe grupe su prikazane u Tabeli 13.

**Tabela 13.** Promene u ishrani, fizičkoj aktivnosti i kardiorespiratornom fitnessu pre i posle intervencije u obe grupe

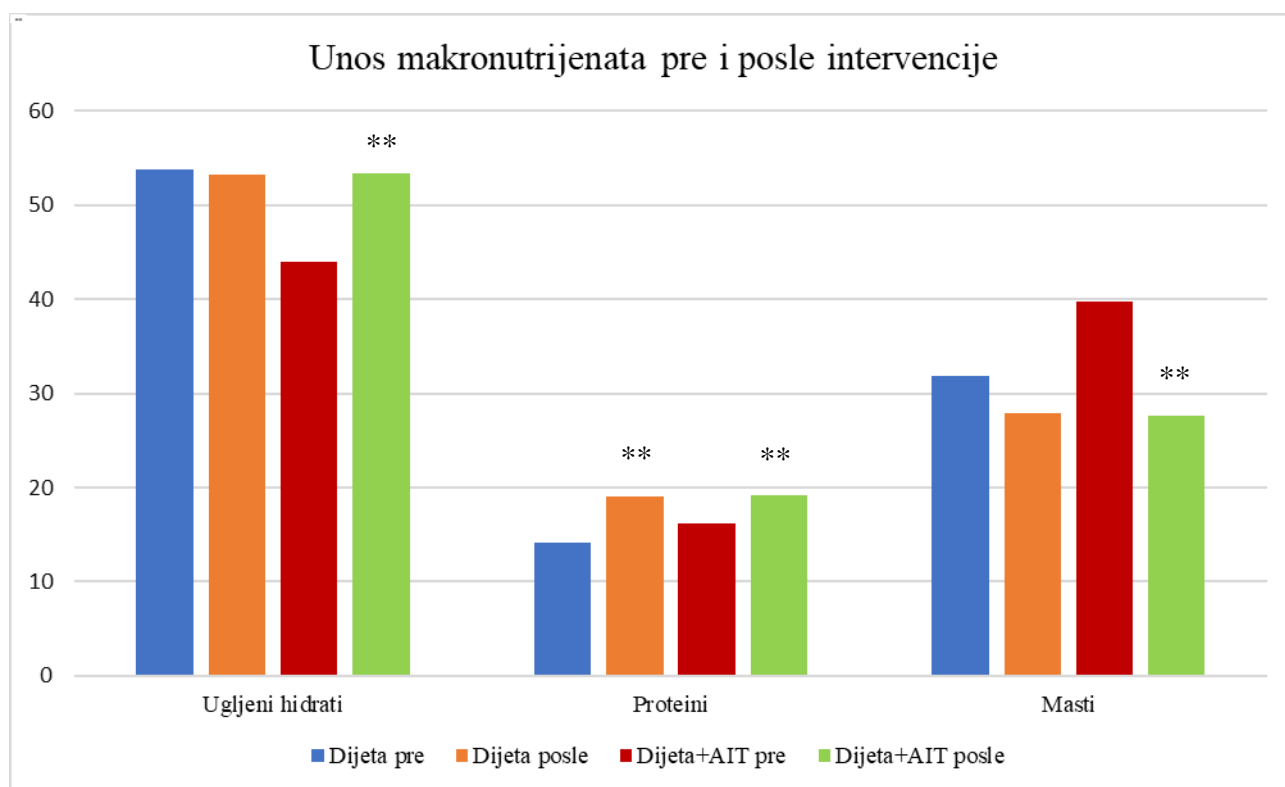
	Pre		Posle		p
	Dijeta	Dijeta + AIT	Dijeta	Dijeta + AIT	
<b>Ishrana</b>					
Ugljeni hidrati, % EU	53,8 ± 3,3	44,0 ± 11,2	53,2 ± 2,8	53,3 ± 2,3**	0,760
Proteini, % EU	14,2 ± 3,7	16,2 ± 4,0	19,0 ± 1,6**	19,2 ± 2,0**	0,994
Masti, % EU	31,9 ± 6,5	39,8 ± 12,5	27,9 ± 4,0	27,6 ± 3,0**	0,881
Energetski unos - EU, kcal/dan	2252 ± 375	2451 ± 510	1737 ± 179**	1682 ± 165**	0,436
<b>Fizička aktivnost</b>					
Broj koraka/dan, n	7361 ± 1529	6286 ± 2627	7342 ± 1533	6443 ± 2676	0,872
kcal/dan	214 ± 69	201 ± 77	206 ± 60	210 ± 71	0,211
<b>Kardiorespiratorni fitness</b>					
WR, watts	170 ± 30	164 ± 31	169 ± 29	178 ± 34**	0,024

Metaboličke promene kod gojaznih adolescentkinja  
na hipokalorijskoj dijeti i aerobnom intervalnom treningu

	Pre		Posle		p
	Dijeta	Dijeta + AIT	Dijeta	Dijeta + AIT	
VO <sub>2rest</sub> , ml/min/kg	3,66 ± 1,45	2,62 ± 1,19	3,29 ± 0,92	3,11 ± 1,59	0,826
VO <sub>2peak</sub> , ml/min/kg	24,7 ± 5,1	22,7 ± 5,2	23,3 ± 4,8	23,9 ± 3,7	0,426
ΔVO <sub>2</sub> /WR	10,3 ± 3,2	11,1 ± 2,3	10,1 ± 2,2	10,0 ± 1,4	0,910
Vršni protok O <sub>2</sub> , ml/otkucaj	11,6 ± 3,3	10,9 ± 2,5	11,2 ± 3,4	11,0 ± 2,0	0,573
ROP, ml/otkucaji/kg	13,0 ± 2,9	12,1 ± 2,4	13,1 ± 3,9	13,0 ± 2,0	0,564
HR <sub>rest</sub> , otkucaji/min	100 ± 18	108 ± 20	102 ± 19	99 ± 16*	0,096
HR <sub>max</sub> , otkucaji/min	191 ± 9	189 ± 9	182 ± 25	183 ± 9*	0,539

\*Statistički značajna razlika unutar grupe pre i posle intervencije,  $p < 0,05$  sa umerenom do velikom veličinom efekta ('Cohen's d' 0,52 – 0,77)

\*\*Statistički značajna razlika unutar grupe pre i posle intervencije,  $p < 0,01$  sa velikom veličinom efekta ('Cohen's d' 0,81 – 1,30)



**Grafikon 2.** Unos makronutrijenata pre i posle intervencije u obe grupe

U grupi koja je vežbala je posle tromesečne intervencije došlo do poboljšanja ishrane u smislu značajno većeg unosa ugljenih hidrata i proteina, i manjeg unosa masti ( $p < 0,01$ ), dok je u grupi na dijeti uočena značajna promena u vidu većeg unosa proteina ( $p < 0,01$ ) (Grafikon 2). Energetski unos je posle intervencije bio značajno niži unutar obe grupe ( $p < 0,01$ ).

Nije uočena statistički značajna razlika u broju pređenih koraka u toku dana posle intervencije ni u prvoj, ni u drugoj grupi, a ni između grupa. Što se tiče parametara kardiovaskularnog fitnesa, u Dijeta + AIT grupi je posle intervencije došlo do značajno većeg porasta WR ( $p < 0,01$ ), i sniženja maksimalne srčane frekvencije i srčane frekvencije u miru ( $p < 0,05$ ). Nije utvrđena statistički značajna razlika u  $VO_{2rest}$ ,  $VO_{2peak}$ ,  $\Delta VO_2/WR$ , vršnom protoku  $O_2$  i ROP unutar, a ni između grupa posle intervencije.

#### 4.10. PROMENE U ULTRAZVUČNIM KARAKTERISTIKAMA ISPITANICA

Promene u karakteristikama ultrazvučnog pregleda male karlice ispitanica posle tromesečne intervencije su prikazane u Tabeli 14.

**Tabela 14.** Karakteristike ultrazvučnog pregleda male karlice ispitanica pre i posle intervencije

	Pre		Posle		p
	Dijeta	Dijeta + AIT	Dijeta	Dijeta + AIT	
<b>Zapremina materice (ml)</b>	68,6 ± 20,2	82,1 ± 25,3	66,6 ± 22,2	83,4 ± 31,4	0,085
<b>Debljina endometrijuma (mm)</b>	6,10 ± 1,45	6,65 ± 1,72	5,55 ± 2,01	6,15 ± 2,23	0,458
<b>Zapremina jajnika (ml)</b>	10,5 (3,4 – 24,3)	12,3 (5,1 – 26,8)	10,3 (5,1 – 29,4)	12,2 (5,1 – 20,4)	0,532

Nije uočena statistički značajna razlika u zapremini materice, debljini endometrijuma i zapremini jajnika posle intervencije, ni u prvoj, ni u drugoj grupi, a ni između grupa ( $p > 0,05$ ). Posle tromesečne dijete je trinaest ispitanica i dalje imalo masnu jetru na ultrazvučnom pregledu abdomena (65%), dok je u grupi koja je pored dijete i vežbala, deset ispitanica (53%) imalo masnu jetru. Nije otkrivena statistički značajna razlika između grupa posle tromesečne intervencije ( $p > 0,05$ ).

## 5. DISKUSIJA

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je tromesečna intervencija, u vidu aerobnog intervalnog treninga i savetovanja o ishrani, kod gojaznih adolescentkinja dovela do poboljšanja nekoliko antropometrijskih i biohemijskih parametara, kao što su: ITM, ITM-SSD, obim struka, OS/TV, nivo bazalnog metabolizma, glikemija i insulinemija tokom testa oralnog opterećenja glukozom i insulinska osetljivost u poređenju sa dijetetskom intervencijom (141).

### **Efekat intervencije na promene antropometrijskih i ukupnih metaboličkih pokazatelja**

Nekoliko drugih studija je ukazalo na niže vrednosti ITM, obima struka i procenta telesne masti kod gojazne dece i adolescenata, posle intervencija koje su podrazumevale treninge (84,89,142). Racil i saradnici su istakli značaj smanjenja ITM-SSD tokom adolescencije s obzirom na to da postoji pozitivna korelacija između ITM-SSD u periodu adolescencije i procenta telesne masti kod odraslih. Posle tromesečne intervencije u vidu aerobnog intervalnog treninga, kod gojaznih adolescentkinja je došlo do smanjenja ITM, procenta telesne masti i obima struka (89).

U svojoj ranijoj studiji su Racil i saradnici pokazali da aerobni intervalni trening značajno poboljšava osetljivost na insulin i lipidni profil kod gojaznih adolescentkinja. Oba vida fizičke aktivnosti, intervalni trening umerenog i visokog intenziteta, posle 12 nedelja su dovela do značajnog sniženja ITM i ITM-SSD. Takođe, AIT sproveden tri puta nedeljno značajno je uticao na smanjenje obima struka, za razliku od intervalnog treninga umerenog intenziteta. Upravo je intermitentan karakter vežbi važan za poboljšanje sastava tela, u vidu smanjenja telesne mase i procenta masti u telu (143). Sa druge strane, neke studije daju prednost intervalnom treningu umerenog intenziteta, kada je u pitanju smanjenje telesne mase i procenta masti, dok trening visokog intenziteta preporučuju za poboljšanje kardiovaskularnog fitnesa (144).

Pokazano je da posle 6 meseci primene aerobnog intervalnog treninga kod 20 gojaznih adolescenata dolazi do značajnog poboljšanja sastava tela, u vidu smanjenja obima struka, OS/TV, sadržaja telesne masti, kao i sistolnog krvnog pritiska (12). Jednogodišnji program, koji je imao za cilj povećanje nivoa fizičke aktivnosti dece u vidu dodatnih treninga u školi, doveo je do sličnog poboljšanja telesnog sastava, ali je za to bio potreban dvostruko duži vremenski period (145).

Doprinos lipida energetskeg metabolizmu zavisi od intenziteta i trajanja fizičke aktivnosti. Treninzi visokog intenziteta dovode do opsežnije lipolize visceralnog masnog tkiva. Važno je uzeti u obzir i ulogu lipolize posle vežbi u promeni telesnog sastava (146). Upravo činjenica da se aerobnim intervalnim treningom za kraće vreme postižu željeni rezultati, i da je ova vrsta treninga veoma dobro prihvaćena od strane adolescenata, navodi na zaključak da je AIT odličan izbor fizičke aktivnosti za adolescente.

Tjonna i saradnici su među prvima ispitivali uticaj AIT na kardiometaboličke parametre kod adolescenata. Grupa adolescenata na aerobnom intervalnom treningu je značajno poboljšala nekoliko metaboličkih markera: ITM, procenat telesne masti,  $VO_{2max}$ , krvni pritisak, nivo HDL-holesterola, glikemije našte i HOMA-IR. Interesantno je da su posle 3 meseca treninga, ispitanici u grupi koja je vežbala imali pravilniju ishranu u odnosu na grupu koja nije trenirala, što se objašnjava time da su postali svesniji ponašanja u ishrani. Isti autori su uočili manji energetskeg unos, kao i manji unos ugljenih hidrata i masti, i povećanje nivoa fizičke aktivnosti posle 12 nedelja aerobnog intervalnog treninga. Na osnovu komentara adolescenata u grupi koja je vežbala, uočeno je da je poboljšanje telesne forme i utreniranosti motivisalo ispitanike da nastave sa vežbanjem (1). Efekat poboljšanja izgleda tela i fitnesa je veoma važan u periodu adolescencije i može da pomogne u motivisanju adolescenata da istraju u dijeti i vežbanju. Važno je da se treninzi sprovedu pod nadzorom stručnih lica, koja motivišu adolescente da dolaze redovno na treninge, kao i da tokom treninga dostignu maksimalnu srčanu frekvenciju u određenim intervalima.

Dias i saradnici su pokazali da gojazna deca imaju značajno veći ITM, ITM-SSD, procenat telesne masti, količinu visceralnog masnog tkiva, a samim tim i kardiovaskularni rizik. Sa druge strane deca sa gojaznošću imaju niži kardiorespiratorni kapacitet u poređenju sa normalno uhranjenom decom. U grupi koja je pored AIT imala i savetovanje o ishrani došlo je do značajnijeg poboljšanja kardiorespiratornog fitnesa, ali ne i do redukcije procenta masti i kardiometaboličkih biomarkera, u odnosu na grupu koja je bila na kontinuiranom treningu umerenog intenziteta (engl. Moderate-intensity continuous training – MICT) i savetovanju o ishrani. Ovo istraživanje je pokazalo da kombinacija AIT i savetovanja o ishrani nije efikasnija u smanjivanju procenta abdominalne i ukupne telesne masti od kombinacije MICT i dijetetske intervencije ili samo dijetetske intervencije (70).

U našem istraživanju je utvrđena značajno manja TM, ITM i ITM-SSD u obe grupe ispitanika, s tim što je ovaj rezultat statistički značajniji u grupi koja je bila na dijeti i aerobnom intervalnom treningu. Procenat telesne masti je značajno niži u obe grupe, ali je ovo sniženje značajnije u grupi na dijeti. Samo unutar grupe koja je vežbala posle 3 meseca je uočen značajno niži OS i odnos OS/TV. Iako hipokalorijska dijeta dovodi do značajnog smanjenja ukupnog procenta masti, AIT u kombinaciji sa dijetom efikasno smanjuje abdominalnu gojaznost, koja predstavlja faktor kardiovaskularnog rizika. Statistički značajna razlika između grupa posle intervencije utvrđena je samo za nivo bazalnog metabolizma, koji je značajno viši u grupi koja je vežbala.

U meta-analizi Costigana i saradnika ukazano je na značajna poboljšanja u kardiorespiratornom fitnessu, ITM i procentu telesne masti kod adolescenata, posle intervencija sa aerobnim intervalnim treningom. Na osnovu analize dvadeset studija, nije utvrđen pozitivan uticaj AIT na obim struka i muskularni fitness. Dokazano je i da je sniženje procenta masti u korelaciji sa dužinom trajanja studije, odnosno uočeni su veći efekti u studijama koje su trajale 8 ili više nedelja (96). Shodno zaključcima ove meta-analize, intervencije koje podrazumevaju sprovođenje aerobnog intervalnog treninga kod adolescenata ne bi trebalo da traju kraće od 8 nedelja.

Parillo i saradnici su pokazali da hipokalorijska dijeta sa namirnicama niskog glikemijskog indeksa u poređenju sa hipokalorijskom dijetom sa namirnicama visokog glikemijskog indeksa dovodi do statistički značajno boljih efekata, u vidu sniženja ITM, obima struka i HOMA-IR, sa značajnim sniženjem ITM, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i CRP u obe grupe (147). Pored toga, kad se pored intervencije koje podrazumevaju kombinaciju vežbanja i nisko-kalorijske dijete i one u kojima se primenjuje samo dijeta, uočava se redukcija ITM, obima struka i procenta telesne masti u intervencijama sa vežbanjem (148). Ovi rezultati ukazuju na to da intervencije u kojima je pored dijete prisutan i trening, dovode do značajnijih promena u telesnom sastavu gojaznih adolescenata, što je u skladu sa našim rezultatima.

U grupi koja je vežbala, posle tri meseca je došlo do statistički značajnog sniženja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, dok je u grupi gojaznih adolescentkinja koja je bila na dijeti snižen samo nivo sistolnog krvnog pritiska. Prema različitim referentnim vrednostima, prevalencija hipertenzije kod prekomerno uhranjene i gojazne dece i adolescenata uzrasta 6–18 godina se kreće između 27% and 47% (149). Kod adolescenata koji su učestvovali u vežbama visokog intenziteta

došlo je do poboljšanja krvnog pritiska nezavisno od gubitka u telesnoj masi. Aerobni intervalni trening se smatra efikasnijim i efektivnijim treningom za poboljšanje krvnog pritiska kod gojaznih adolescenata, u poređenju sa drugim vidovima fizičke aktivnosti (95). Međutim, Saavedra i saradnici su ukazali na sniženu glikemiju, HOMA-IR, sistolni i dijastolni krvni pritisak u grupi koja bila samo na dijeti, dok u grupi koja je vežbala nije bilo promena u navedenim parametrima (148).

Tokom aerobnog intervalnog treninga dolazi do značajno većeg oslobađanja kateholamina i hormona rasta, koji stimulišu lipolizu i dovode do povećanja koncentracije slobodnih masnih kiselina, koje koriste mišići tokom vežbanja (150,151). Iako vežbe većeg intenziteta značajno povećavaju lipolizu, ovo ne dovodi direktno do povećanja oksidacije slobodnih masnih kiselina, jer se SMK delom reesterifikuju. U poređenju sa gojaznim odraslima, gojazna deca imaju slabiji odgovor hormona rasta i kateholamina na akutno vežbanje (152). Pokazano je da su koncentracije hormona rasta, epinefrina, norepinefrina i dopamina posle AIT kod gojazne dece upola manje u odnosu na koncentracije kod normalno uhranjene dece. U tom smislu je kod gojazne dece poremećen proces lipolize i stvaranja SMK posredstvom hormona rasta (153). Zbog toga neki autori preporučuju da korekcije u ishrani, koje rezultiraju gubitkom u telesnoj masi, prethode započinjanju aerobnih intervalnih treninga u intervencijama za adolescente (110). U tom smislu bi bilo korisno sprovesti intervencije u dve etape, gde bi u prvoj fazi adolescenti bili na hipokalorijskoj dijeti, a zatim bi u drugoj fazi nastavili sa dijetom, uz primenu aerobnog intervalnog treninga.

### **Efekat intervencije na metabolizam lipida**

U okviru našeg istraživanja, nismo pronašli statistički značajne razlike između grupa u lipidnom statusu i izračunatim proaterogenim lipidnim indeksima posle tri meseca intervencije. Dias i saradnici nisu dokazali da intervalni trening i kontinuirani trening umerenog intenziteta u kombinaciji sa savetovanjem o ishrani, kao ni samo savetovanje o ishrani, utiču na poboljšanje lipidnog profila. Međutim, isti autori su uočili da je grupa adolescenata na treningu umerenog intenziteta i dijeti, posle 12 nedelja, imala značajno niži nivo HbA<sub>1c</sub> (70). Na osnovu meta-analize Leona i Sancheza, koja je obuhvatila 28 randomizovanih studija sa odraslim ispitanicima, izveden je zaključak da dijeta u kombinaciji sa AIT dovodi do redukcije LDL-C i TG, ali snižava i koncentraciju HDL-C, u poređenju sa intervencijom koja podrazumeva samo vežbanje (154).



Saavedra i saradnici su pokazali da kontinuirani trening umerenog do visokog intenziteta u kombinaciji sa dijetom dovodi do poboljšanja lipidnog statusa, i to porasta HDL-C i sniženja ukupnog holesterola, triglicerida i proaterogenih lipidnih indeksa (LDL-C/HDL-C i TC/HDL-C) kod gojazne dece. Kod grupe ispitanika koja je bila samo na dijeti uočena je značajna redukcija koncentracije triglicerida i glukoze (148). Isti autori su pokazali da devojčice i dečaci uzrasta 8-11 godina, posle 6 meseci vežbi umerenog intenziteta (3 puta nedeljno po 90 minuta) i dijete, imaju značajno bolje rezultate u pogledu sastava tela i lipidnog statusa u vidu sniženja proaterogenih indeksa, u odnosu na druge dve grupe, koje su imale samo trening ili dijetu.

Dokazano je da je odnos TC/HDL-C relevantan pokazatelj povećanog rizika za kardiovaskularne bolesti. Odnos TG/HDL-C predstavlja pouzdan indirektan pokazatelj veličine LDL čestica i dobar je indikator za otkrivanje osoba sa insulinskom rezistencijom, koje su u riziku od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 i cerebrovaskularne bolesti (155,156). U studiji u kojoj su korišćeni podaci iz Framinghamske studije (157), koja je obuhvatila 2460 žena i muškaraca i Studije primarne koronarne prevencije (engl. Coronary Primary Prevention Trial – CPPT), sa kontrolnom placebo grupom od 1900 muškaraca, utvrđeno je da su proaterogeni indeksi bolji pokazatelji kardiovaskularnog rizika od koncentracija HDL-C, LDL-C i ukupnog holesterola. Odnosi LDL-C/HDL-C i TC/HDL-C su se pokazali kao najbolji markeri za otkrivanje i praćenje rizika od koronarne srčane bolesti kod odraslih. Posle 8 godina praćenja, utvrđeno je da su žene i muškarci sa sličnim lipidnim indeksima imali sličan rizik od koronarne srčane bolesti, bez obzira na koncentraciju TC ili LDL-C. Muškarci sa sličnim promenama u odnosima TC/HDL-C ili LDL-C/HDL-C su imali slične kardiovaskularne rizike, bez obzira na promene u koncentracijama TC ili LDL-C (158).

Visoke koncentracije TC i LDL-C i niske koncentracije HDL-C su značajno povezane sa visokim rizikom od ateroskleroze (159). Utvrđena je pozitivna korelacija između adiponektina i HDL-C i TC/LDL-C, a negativna između adiponektina i LDL-C i triglicerida kod adolescentkinja (159,160). Racil i saradnici su utvrdili da posle 12 nedelja AIT dovodi do značajnog sniženja koncentracije TG, TC, LDL-C i porasta nivoa HDL-C kod gojaznih adolescentkinja. U drugoj grupi, koja je bila na treningu umerenog intenziteta, došlo je do porasta HDL-C i pada LDL-C. Značajan pad koncentracije LDL-C u obe grupe je ukazao na poboljšanje metabolizma masti i insulinske rezistencije. U kontrolnoj grupi nije bilo značajnih promena u koncentracijama lipida

posle 12 nedelja. U obe grupe adolescentkinja, koje su bile na treninzima, visokog i umerenog intenziteta, uočeno je i poboljšanje telesnog sastava, povećanje nivoa adiponektina i smanjenje HOMA-IR (143). Druga istraživanja su pokazala da AIT značajno utiče na koncentracije holesterola i prevenciju kardiovaskularnih bolesti (161), kao i na nivo HDL-holesterola (162,163).

U zavisnosti od dijetetskog režima, nije bilo značajnih promena u lipidnim parametrima kod gojazne dece i adolescenata na ketogenoj i hipokalorijskoj dijeti (64). Međutim, Saavedra i saradnici su zapazili poboljšanja HDL-C i LDL-C samo ukoliko se dijeta kombinuje sa vežbama (148). Posle šesnaest nedelja Mediteranske dijete dolazi od poboljšanja svih lipidnih indeksa. Visok sadržaj vlakana u Mediteranskoj dijeti je najverovatnije zaslužan za snižavanje koncentracije glukoze i lipida. Standardna dijeta pozitivno utiče na glikemiju i mišićnu masu, ali ne utiče na promene u lipidnom statusu kod gojazne dece i adolescenata (164), što je u skladu sa našim istraživanjem.

Povećana debljina kompleksa intime i medije karotidnih arterija odražava rane strukturne promene tokom aterogeneze. Ona korelira sa faktorima kardiovaskularnog rizika i stepenom koronarne ateroskleroze i predskazatelj je verovatnoće kardiovaskularnih događaja. U okviru studije koja je obuhvatila 390 gojazne dece uzrasta 6-16 godina, Pacifico i saradnici su utvrdili da je povišen odnos TG/HDL-C značajno povezan sa povećanom debljinom kompleksa intime i medije karotidnih arterija (165). Pokazano je da gojazna deca prepubertetskog uzrasta imaju značajno viši odnos TG/HDL-C u poređenju sa normalno uhranjenim vršnjacima i da je ovaj odnos povezan sa povećanom debljinom kompleksa intime i medije karotidnih arterija, i kardiovaskularnim faktorima rizika (166). Zbog toga je važno ozbiljnije pristupiti praćenju faktora kardiovaskularnog rizika kod gojazne dece, u smislu redovnog merenja obima struka, krvnog pritiska, određivanja lipidnih indeksa i procene metabolizma glukoze.

### **Efekat intervencije na faktore inflamacije i citokine**

Gojaznost je povezana sa povišenim koncentracijama C-reaktivnog proteina, kako kod odraslih, tako i kod dece i adolescenata (167). Inflamacija je jedan od mehanizama, koji povezuje gojaznost sa razvojem insulinske rezistencije, dijabetesa melitusa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti (168). C-reaktivni protein je marker hronične inflamacije, koji može da ukaže na rizik od kardiovaskularnih bolesti, posebno u kombinaciji sa ostalim faktorima rizika i nepovoljnim

metaboličkim profilom (169). Povišeni nivoi faktora inflamacije u detinjstvu, obično ostaju povišeni i u odraslom dobu (170). Kod gojaznih osoba je registrovan umeren porast nivoa cirkulišućih faktora inflamacije, koji delom potiču iz različitih depoa belog masnog tkiva. Masno tkivo proizvodi mnoštvo biološki aktivnih molekula, od kojih neki značajno utiču na osetljivost na insulin, metabolizam glukoze, inflamaciju i proces ateroskleroze (171). Povećana akumulacija makrofaga u belom masnom tkivu, posebno u visceralnim depovima, kao rezultat ima povećanu sintezu ovih medijatora (172).

Veza između gojaznosti i inflamacije kod dece je prvi put opisana u istraživanju Cooka i saradnika, koje je obuhvatilo 699 dece uzrasta 10-11 godina (173). Rezultati Ankete o nacionalnom zdravlju i ishrani IV (engl. National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES IV), sprovedene 1999-2000. godine, pokazali su da je ITM najbolji predskazatelj koncentracije CRP-a kod dece uzrasta 3-17 godina. U ovoj anketi je analizom podataka 2846 dečaka i devojčica, uočena pozitivna korelacija između uzrasta i nivoa CRP-a kod dečaka, i između sistolnog krvnog pritiska i nivoa CRP-a kod devojčica (174). Utvrđeno je i da je CRP koristan marker u ranom otkrivanju metaboličkog sindroma i kardiovaskularnog rizika kod dece i adolescenata sa gojaznošću (175).

U istraživanju Maffeisa i saradnika, u kome je učestvovalo dvadeset osmoro prekomerno uhranjene i gojazne dece, utvrđena je udruženost između visceralnog masnog tkiva (merenog magnetnom rezonancom) i nivoa CRP-a, IL-6 i adiponektina (176). Za razliku od drugih hormona koji potiču iz masnog tkiva, koncentracija adiponektina pada sa porastom ITM i snižena je kod osoba sa gojaznošću. Fizička aktivnost ima pozitivan efekat na nivo adiponektina i može značajno da poveća njegovu koncentraciju u serumu kod gojaznih adolescenata (177).

Cilj prospektivne studije Ridkera i saradnika, kojom je obuhvaćeno 28.000 zdravih žena u postmenopauzi, sa prosečnim periodom praćenja od tri godine, bio je da se utvrdi značaj povezanosti rizika od kardiovaskularnih događaja sa bazalnim vrednostima faktora inflamacije. Tokom studije su praćeni hsCRP, serumski amiloid A, IL-6 i rastvorljivi međućelijski molekul adhezije tip 1 (engl. soluble intercellular adhesion molecule type 1 – sICAM-1), kao i homocistein i serumski lipidi. Pokazano je da hsCRP i TC/HDL-C predstavljaju nezavisne prediktore koji ukazuju na značajnu povezanost sa rizikom od kardiovaskularnih bolesti. Zaključeno je da kombinacija indikatora metabolizma lipida i faktora inflamacije značajno bolje predviđa rizik od cerebrovaskularnih bolesti u odnosu na korišćenje samo indikatora poremećaja lipida (178).

Koncentracija C-reaktivnog proteina u plazmi predstavlja nezavisan faktor rizika za infarkt miokarda, cerebrovaskularni insult, periferne arterijske bolesti i rani smrtni ishod kod osoba koje nemaju cerebrovaskularnu bolest (170). S obzirom na značajnu povezanost koncentracije CRP-a sa razvojem morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, važno je odrediti koji faktori mogu da utiču na nivo ovog markera inflamacije. Dokazano je da fizička aktivnost ima ulogu u prevenciji kardiovaskularnih bolesti, najverovatnije posredstvom promena u koncentraciji faktora inflamacije (169). Fizička aktivnost snižava koncentraciju CRP-a na nekoliko načina: smanjenjem proizvodnje citokina od strane masnog tkiva, poboljšanjem funkcije endotela i osetljivosti na insulin i antioksidantnim dejstvom (179). Pojedine studije ukazuju na to da nivo C-reaktivnog proteina više pada posle intervencija sa fizičkom aktivnošću umerenog intenziteta, u poređenju sa intervencijama koje podrazumevaju intenzivnu fizičku aktivnost (169). Sa druge strane, i sam gubitak u telesnoj masi dovodi do poboljšanja faktora rizika od kardiovaskularnih bolesti (hipertenzija, dislipidemija, osetljivost na insulin) i markera inflamacije (CRP, adiponektin) (172).

U okviru naše studije smo dokazali da AIT značajno snižava hsCRP posle tri meseca intervencije, u poređenju sa dijetom. Rezultati skorašnje meta-analize, koja je obuhvatila devet studija, ukazuju na to da vežbanje dovodi do statistički neznačajne redukcije C-reaktivnog proteina. Međutim, meta-analiza je imala brojna ograničenja uključujući mali broj ispitanika u studijama koje je obuhvatila, nedostatak podataka o svakodnevnoj fizičkoj aktivnosti, intenzitetu vežbanja i komplikansi (170).

Bez obzira na tip intervencije (dijeta i/ili fizička aktivnost) ili dužinu njenog trajanja, utvrđeno je da gubitak u telesnoj masi od najmanje 10% dovodi do značajnih poboljšanja u nivoima cirkulišućih medijatora zapaljenja kod prekomerno uhranjenih i gojaznih, zdravih odraslih osoba (172). Kada su deca i adolescenti u pitanju, gubitak u telesnoj masi od 5% utiče na sniženje hsCRP, triglicerida i SKP (180). Intervencije kod dece, u kojima nije došlo do gubitka u telesnoj masi, ne dovode do smanjivanja koncentracije faktora inflamacije. Kelly i saradnici nisu uočili promene u nivoima CRP, IL-6, faktora nekroze tumora- $\alpha$ , adiponektina, leptina i rezistina, posle 8 nedelja aerobnog treninga (181).

Iako bi se očekivalo da je i koncentracija IL-6 povišena kod gojazne dece, s obzirom na to da IL-6 indukuje produkciju CRP u jetri, to nije utvrđeno u svim studijama. U studiji Tama i saradnika, u kojoj je učestvovalo 118 normalno uhranjenih i gojaznih dečaka i devojčica, analizirani

su nivoi IL-6, IL-8 i IL-10 u uzrastu od 8. godina, a zatim posle 7 godina, u uzrastu od 15 godina. U uzrastu od 8 godina nisu registrovane statistički značajne razlike u koncentraciji interleukina između normalno uhranjenih i gojaznih dečaka i devojčica. Utvrđeni su značajno viši nivoi sva tri interleukina kod gojaznih devojčica uzrasta 15 godina u poređenju sa normalno uhranjenim ispitanicama, dok kod dečaka nije bilo značajnih razlika (168). Kod dece u pubertetu je uočena negativna povezanost između ITM-SSD i adiponektina, a utvrđeno je i da su koncentracije adiponektina više kod devojčica, u odnosu na dečake (182). Multiple regresione analize podataka o telesnoj masi i laboratorijskih parametara (trigliceridi, transaminaze, mokraćna kiselina) ukazuju na to da je najznačajnija povezanost između koncentracije adiponektina i debljine kompleksa intime i medije karotidnih arterija, što je u korelaciji sa povećanim kardiovaskularnim rizikom (183).

Balagopal i saradnici su pokazali da intervencija koja utiče na promenu stila života, a podrazumeva savetovanje o ishrani i vežbanje, dovodi do stabilizacije telesne mase, promene sastava tela u vidu smanjenja procenta telesne masti, smanjenja insulinske rezistencije, povećanja nivoa adiponektina i značajnog sniženja koncentracija CRP-a, fibrinogena i IL-6 (184). U istraživanju Nassisa i saradnika, posle 12 nedelja aerobnog treninga kod gojaznih adolescentkinja je došlo do poboljšanja osetljivosti na insulin, bez značajnih promena u telesnoj masi, procentu telesne masti i koncentracijama adiponektina, IL-6, CRP-a i drugih faktora inflamacije (185). S obzirom na činjenicu da su obe studije obuhvatile mali broj ispitanika, nemoguće je izvesti zaključak koji bi važio za opštu populaciju gojaznih adolescenata. Može se izvesti zaključak da je u studijama koje povezuju faktore inflamacije i kardiovaskularni rizik važno odrediti sastav tela ispitanika, procenat telesne masti ili ukoliko je moguće procenat visceralne telesne masti pomoću magnetne rezonance (184).

### **Efekat intervencije na metabolizam glukoze i insulinsku osetljivost**

U našoj studiji je posle tri meseca intervencije u grupi koja je bila na hipokalorijskoj dijeti i aerobnom intervalnom treningu došlo do značajnog poboljšanja glikemija i insulinskog odgovora tokom OGTT, koji se ogleda u značajno sniženim vrednostima  $AUC_{glukoze}$  i  $AUC_{insulina}$ , u poređenju sa grupom adolescentkinja koja nije vežbala. Uočeno je i poboljšanje osetljivosti na insulin, u vidu povećanja ISI, koji je značajno viši u grupi koje je bila tri meseca na hipokalorijskoj dijeti i AIT u

poređenju sa grupom na dijeti. Nisu registrovane promene HOMA-IR unutar, ni između grupa, posle tromesečne intervencije.

Insulinska rezistencija dovodi do smanjenja inhibicije lipolize u masnom tkivu, što doprinosi redukciji preuzimanja glukoze u skeletnim mišićima i povećanju proizvodnje glukoze u jetri (15). Fiziološki poremećaji koji nastaju kao posledica gojazosti, kao što su veća proizvodnja proinflammatoryh citokina i slobodnih masnih kiselina, smanjuju osetljivost tkiva na insulin, zbog čega dolazi do većeg lučenja insulina u cilju održavanja homeostaze glukoze (21). Rezistencija masnog tkiva na insulin je u direktnoj vezi sa stepenom gojaznosti u adolescenciji, nezavisno od glukozne tolerancije (15). Parillo i saradnici su dokazali da kod gojaznih adolescenata posle 6 meseci hipokalorijske dijete sa unosom namirnica niskog glikemijskog indeksa dolazi do značajnog smanjenja ITM i sniženja insulinske rezistencije (147).

Maggio i saradnici su pokazali da je nizak kardiorespiratorni fitnes kod gojaznih adolescentkinja povezan sa značajno višim indeksima insulina: HOMA-IR i sekrecijom insulina tokom testa oralnog opterećenja glukozom (186). Aerobni intervalni trening značajno poboljšava aerobni i anaerobni fitnes, smanjuje insulinsku rezistenciju i unapređuje brojne mehanizme adaptacije mišića na aktivnost, poboljšavajući proces oksidacije masti i toleranciju na glukozu (187). Tjonna i saradnici su dokazali da kod gojaznih adolescenata aerobni intervalni trening dovodi do značajnijeg snižavanja glikemije na 120. minutu OGTT, u poređenju sa multidisciplinarnim pristupom (savetovanje o ishrani i fizičkoj aktivnosti i razgovor sa psihologom), dok unutar obe grupe dolazi do značajnog sniženja insulinemija i povećanja osetljivosti na insulin posle 3 i 12 meseci (1). U istraživanju Racila i saradnika je uočeno poboljšanje telesnog sastava i smanjenje HOMA-IR u obe grupe adolescentkinja, koje su bile na treninzima visokog i umerenog intenziteta (143).

Dias i saradnici su utvrdili da AIT ne dovodi do značajnijih poboljšanja u kardiometaboličkim biomarkerima, u odnosu na kontinuirani trening umerenog intenziteta ili dijetetsku intervenciju. Posle 3 meseca, MICT dovodi do značajnog poboljšanja glikemijske kontrole, odnosno nivoa HbA<sub>1c</sub>, posebno kad se poredi sa dijetetskom intervencijom. Iako promene u koncentraciji HbA<sub>1c</sub> nisu velike, svakako doprinose smanjenju potencijalnog rizika od kardiovaskularnih bolesti u budućnosti (70). U našoj studiji nisu registrovane značajne promene HbA<sub>1c</sub> unutar, a ni između grupa posle intervencije.

Abrams i saradnici su zaključili da je smanjenje ITM od 8% prag na kom dolazi do poboljšanja insulinske senzitivnosti (20). Kod dece i adolescenata visoke koncentracije insulina omogućavaju da se glikemija održava u opsegu referentnih vrednosti. Ovo može da objasni slabiju povezanost između fizičke aktivnosti i glikemije (21). Ukoliko trening traje duže od 60 minuta ili je ukupno vreme provedeno u vežbanju duže od 1500 minuta dolazi do poboljšanja HDL-C, glikemije našte, insulinemije našte, HOMA-IR, sistolnog krvnog pritiska i debljine kompleksa intime i medije karotidnih arterija (72). Aerobne vežbe poboljšavaju senzitivnost na insulin korišćenjem masnih kiselina kao osnovnog supstrata, snižavanjem nivoa cirkulišućih adipokina, poboljšavanjem oksidativnog stresa i funkcije beta ćelija i podsticanjem angiogeneze (29).

### **Efekat intervencije na oksidativni stres**

Gojaznost indukuje sistemski oksidativni stres brojnim mehanizmima. Aktivnost antioksidantnih enzima, GPx i SOD su niže u eritrocitima odraslih sa gojaznošću, u poređenju sa normalno uhranjenim kontrolama (35). Redukcija telesne mase snižava markere oksidativnog stresa i povećava antioksidantnu zaštitu. Vežbanje je efikasan način za redukovanje oksidativnog stresa, koji nastaje kao posledica gojaznosti. Oh i saradnici su pokazali da vežbanje snižava koncentracije biomarkera inflamacije u serumu i markere oksidativnog stresa posle tri meseca (188). U studijama na pacovima je dokazano da kontinuirani trening umerenog intenziteta i AIT poboljšavaju redoks status. Aerobni intervalni trening je efikasniji u skeletnim mišićima, dok je trening umerenog intenziteta efikasniji u masnom tkivu. Zaključeno je da su odgovori na oksidativni stres tkivno-specifični (189). S druge strane, dugotrajne i kratkotrajne vežbe visokog intenziteta mogu da utiču na povećanje produkcije slobodnih radikala u skeletnim mišićima (35,190). U nekoliko studija je posle akutnog aerobnog intervalnog treninga uočen porast oksidacije lipida i proteina, kao i markera antioksidativne zaštite (191–193).

U našoj studiji su određivani serumski markeri oksidativnog oštećenja proteina (tiol grupe), mokraćna kiselina, kao surogat marker aktivnosti ksantin oksidaze, kao i ključni antioksidantni enzimi – glutation peroksidaza i superoksid dismutaza. Pošto je poznato da tokom aerobnog vežbanja dolazi do povećene produkcije kiseoničnih slobodnih radikala, uzorci su uzimani pre i posle tromesečne intervencije, a ne odmah ili do 72h posle jednog treninga, kao u većini studija. Na taj način smo želeli da proverimo redoks status adolescentkinja, nevezano za akutnu fazu vežbanja.

Tiol grupe u serumu predstavljaju važne „žrtvene“ antioksidanse i povećana produkcija kiseoničnih slobodnih radikala dovodi do sniženja njihove koncentracije. Na osnovu statistički značajnog porasta koncentracije tiol grupa u obe ispitivane grupe, udruženog sa značajnim sniženjem koncentracije mokraćne kiseline posle tromesečne intervencije u grupi koja je vežbala, može se zaključiti da su tretmani povoljno delovali na parametre oksidativnog stresa, verovatno kao rezultat smanjene produkcije kiseoničnih slobodnih radikala. Uzimajući u obzir da je ksantin oksidaza jedan od važnih enzimskih izvora kiseoničnih slobodnih radikala, značajno niže koncentracije njenog surogat markera, mokraćne kiseline, u grupi koja je vežbala, u odnosu na grupu koja je bila na hipokalorijskoj dijeti govore u prilog dodatnog povoljnog efekta aerobnog vežbanja.

Snižene aktivnosti glutation peroksidaze posle intervencije su u skladu sa rezultatima opisanih parametara oksidativnog stresa unutar obe grupe. Pored toga, važno je istaći da je u grupi koja je vežbala aktivnost GPx bila statistički značajno veća u poređenju sa grupom koja je bila samo na dijeti. S druge strane, aktivnosti serumske superoksid dismutaze su bile značajno veće posle intervencije. Uzimajući u obzir fiziološku ulogu vodonik peroksida kao signalnog molekula, ove rezultate bi trebalo tumačiti i u svetlu razlike između fiziološkog oksidativnog stresa i oksidativnog distresa, koji uzrokuje oksidativno oštećenje zbog prekomerne produkcije kiseoničnih slobodnih radikala (42). U tom smislu, pokazano je da vodonik peroksid kao signalni molekul učestvuje u regulaciji različitih redoks-senzitivnih signalnih puteva, uključujući i insulinsku signalnu kaskadu. Naime, vezivanjem insulina za receptor indukuje se produkcija reaktivnih kiseoničnih vrsta, kao rezultat aktivacije NADPH oksidaza uz istovremenu inhibiciju membranskog antioksidantnog enzima peroksiredoksina I (194). Na taj način kratkotrajni prooksidativni ćelijski redoks status stimuliše prenos signala, tako što povećava aktivnost kinaze i u isto vreme inhibira proteinsku tirozin fosfatazu (194,195). S druge strane, prekomerna produkcija reaktivnih kiseoničnih vrsta može inhibirati redoks-senzitivnu signalnu kaskadu, i doprineti razvoju insulinske rezistencije (194).

### **Efekat intervencije na kardiorespiratorni fitnes i ishranu**

Kod dece i adolescenata je nivo kardiorespiratornog fitnesa nezavisno povezan sa faktorima kardiovaskularnog rizika (196). Statistički značajno niža  $HR_{rest}$ ,  $HR_{max}$  i veće radno opterećenje



potrebno za postizanje  $HR_{max}$  u grupi adolescentkinja koja je vežbala su prvi pokazatelji poboljšanja kardiorespiratornog fitnesa u našem istraživanju. Niske vrednosti  $VO_{2peak}$  kod naših ispitanica su značajno ispod referentnih vrednosti za adolescentkinje uzrasta 12-18 godina ( $39,6 \pm 0,4$  ml/min/kg) (197), i ostale su značajno ispod normalnih vrednosti za uzrast i pol posle intervencije. Smanjen aerobni kapacitet naših ispitanica bi mogao da poveća sklonost razvoju kardiovaskularnih bolesti u ranom adultnom dobu.

Racil i saradnici su pokazali da je dvanaest nedelja intervalnog treninga visokog intenziteta dovelo je do statistički značajno većih poboljšanja  $VO_{2peak}$  u poređenju sa MICT i intervencijom samo dijetom, bez fizičke aktivnosti (89). Dias i saradnici su utvrdili da oba vida treninga – aerobni intervalni trening i kontinuirani trening umerenog intenziteta, značajno poboljšavaju kardiorespiratorni fitnes gojaznih adolescentkinja. Dvanaest nedelja AIT je dovelo do značajnog povećanja relativnog  $VO_{2peak}$  u poređenju sa MICT. Aerobni intervalni trening je bio efikasniji i od dijetetske intervencije. S druge strane, nije uočena značajna razlika u poboljšanju CRF između grupe na treningu umerenog intenziteta i grupe na dijeti (70).

Saavedra i saradnici su na osnovu sistematskog pregleda literature pronašli da programi bazirani na aerobnim vežbama tri puta nedeljno, koji traju duže od 12 nedelja, dovode do boljih rezultata maksimalnog preuzimanja kiseonika (198). Posle intervencije je došlo do poboljšanja nekoliko faktora rizika i varijabli aerobnog fitnesa. Najznačajnije je bilo povećanje  $VO_{2peak}$ , koje je bilo izraženije u grupi na aerobnom intervalnom treningu u poređenju sa grupom na treningu umerenog intenziteta. Izgleda da je upravo dužina trajanja intervencije (12 nedelja) uticala na fiziološke adaptacije organizma u vidu povećanja potrošnje kiseonika pri vršnom opterećenju (143).

Moguće je da su učestalost i trajanje treninga u našoj studiji bili ograničavajući faktori za postizanje značajnih promena u  $VO_{2peak}$ . Činjenica da je unutar grupe koja je trenirala posle tri meseca uočeno značajno povećanje radnog opterećenja (WR) za postizanje maksimalne srčane frekvencije, takođe govori u prilog poboljšanja kardiorespiratornog fitnesa ispitanica.

Ispitanice u obe grupe su statistički značajno smanjile dnevni energetske unos, na osnovu povećanja unosa proteina, dok je samo grupa na aerobnom intervalnom treningu smanjila unos masti. Međutim, u grupi na AIT je došlo do povećanja unosa ugljenih hidrata, s obzirom na to da je bio niži od preporučenog pre početka studije. Tjonna i saradnici su ukazali na značajno bolju primenu dijete u grupi na aerobnom intervalnom treningu zato što su ispitanici postali svesniji

ponašanja u ishrani tokom intervencije (1). Pored toga, dokazano je da AIT utiče na ponašanje u ishrani i dovodi do manjeg unosa masti posle intervencije (199). Vežbanje snižava nivo leptina u skladu sa smanjenjem skladišta triglicerida u belom masnom tkivu (99). Gubitak u telesnoj masi posle vežbi može povećati koncentraciju grelina i sniziti nivo leptina naše, ali u isto vreme, može pojačati osećaj sitosti posle obroka i poboljšati osetljivost sistema za kontrolu apetita (100). U poređenju sa energetske deficitom koji nastaje kao posledica vežbanja, energetski deficit posle dijete dovodi do povećanja koncentracije grelina i sniženja nivoa peptida YY, što rezultuje većim subjektivnim osećajem gladi. Navedeni nalazi ukazuju na to da vežbe mogu posredno da utiču na snagu kontrole sistema homeostaze apetita (98).

### **Efekat intervencije na hormonski status**

Naša studija je prva koja je analizirala hormonske parametre kod gojaznih adolescentkinja na hipokalorijskoj dijeti i aerobnom intervalnom treningu (141). Međutim, nije utvrđena statistički značajna razlika u hormonskom statusu između dve grupe pre početka intervencije, kao i posle 12 nedelja treninga i dijete. Uočeno je jedino značajno sniženje koncentracije slobodnog tiroksina unutar obe grupe posle tromesečne intervencije.

Kod mladih žena, posle 16 nedelja vojne obuke, koja je podrazumevala intenzivno vežbanje, došlo je do promena urednosti menstrualnog ciklusa u vidu oligomenoreje i amenoreje, kao i porasta nivoa kortizola i prolaktina, uz sniženje koncentracije estradiola (200).

U raspoloživoj literaturi postoji samo nekoliko radova o hormonskim promenama posle intervencija dijetom kod adolescentkinja. U nekim studijama je dokazan uticaj dijete u adolescentnom uzrastu na koncentracije estrogena i progesterona (201). Estrogen i progesteron imaju mitogeni efekat na dojku i povezani su sa rizikom od nastanka karcinoma dojke u odraslom dobu. Niže koncentracije polnih hormona tokom adolescencije bi mogle potencijalno da zaštite od raka dojke, menjajući morfologiju dojke, redukujući stepen ćelijske proliferacije i mutacije, ili smanjujući izloženost dojke metabolitima estrogena koji imaju kancerogena svojstva (201,202).

Dorgan i saradnici su pretpostavili da dijeta sa sniženim unosom masti u uzrastu 8-10 godina može da utiče na rizik od pojave karcinoma dojke u odraslom dobu. U studiju su prvobitno uključene devojčice sa povišenom koncentracijom LDL-C, sa ciljem da se proceni uticaj dijete na nivo LDL-holesterola. S obzirom na to da posle 3 godine nisu registrovani značajni efekti na

koncentraciju LDL-holesterola, studija je nastavljena u cilju određivanja uticaja dijete na serumske hormone. Na kraju druge studije, posle 15-20 godina, uočen je jedino veći sadržaj minerala u kostima kod mladih žena koje su od uzrasta 8-10 godina bile na dijeti sa manjim unosom masti. Nije bilo razlike u koncentracijama estradiola i progesterona između grupe koja je bila na dijeti i kontrolne grupe. Kada je izvršeno prilagođavanje varijabli u odnosu na unos makronutrijenata na samom kraju studije, uočene su značajno više koncentracije estradiola u lutealnoj fazi ciklusa u grupi koja je bila na dijeti (203). Dokazano je da koncentracija estradiola u lutealnoj fazi nije povezana sa rizikom od kancera dojke (204). Tokom prve tri godine studije je registrovan manji unos masti u grupi na dijeti, ali s obzirom na to da je studija dugo trajala, i da su devojčice u međuvremenu odrasle, na kraju studije nije bilo razlike u unosu masti između grupa. Međutim, ako se uzme u obzir to da su sve devojčice, koje su uključene u studiju, imale povišenu koncentraciju LDL-holesterola, pitanje je da li ovi zaključci mogu da se generalizuju i da važe za opštu populaciju (203).

U prethodnoj studiji, Dorgan i saradnici su opservirali efekat dijetetske intervencije na koncentracije serumskih hormona, koji su povezani sa rizikom od raka dojke. Dijetetska intervencija je podrazumevala ograničenje ukupnog unosa masti na 28% dnevnog kalorijskog unosa, sa manje od 8% kalorija iz zasićenih masti, 9% iz polinezasićenih, i ostatak iz mononezasićenih masti. Unos holesterola je bio ograničen na 75 mg/1000 kcal, tako da ukupan unos ne bude veći od 150 mg/dnevno. Takođe je savetovan i veći unos dijetnih vlakana. Posle 5 godina dijetetske intervencije, 20-30% devojčica, prosečnog uzrasta 14 godina, imalo je niže koncentracije estrogena, estrona i estron-sulfata u folikularnoj fazi i više nivoa testosterona u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa u odnosu na kontrolnu grupu. Na kraju studije, posle 7 godina, nivo progesterona u lutealnoj fazi ciklusa je bio 53% niži u grupi devojaka prosečnog uzrasta 16 godina, koje su bile na dijeti.

Rezultati su ukazali na to da manje promene u ishrani, koje podrazumevaju snižen unos masti, posebno zasićenih masti, kao i manji dnevni energetska unos u periodu adolescencije, mogu da utiču na funkciju hipotalamo-hipofizno-ovarijalne (HHO) osovine, koja reguliše produkciju ovarijalnih hormona. Ovakav uticaj na polne hormone bi mogao da dovede do kasnijeg sazrevanja HHO osovine u grupi na dijeti i različitog odgovora ove osovine na dijetu u zavisnosti od stadijuma polnog sazrevanja ispitanica. Tokom prve godine od menarhe 80% menstrualnih ciklusa je

anovulatorno. Niže koncentracije progesterona, a više testosterona u lutealnoj fazi ciklusa, kao i niži nivo estradiola u folikularnoj fazi, u grupi ispitanica na dijeti, u odnosu na kontrolnu grupu, govore u prilog činjenici da je veći procenat devojčica na dijeti imalo anovulatorne cikluse. Na osnovu analize hormona posle 5 godina, zaključeno je da dijeta nije uticala na koncentraciju progesterona, ali jeste na koncentracije estradiola, estrona i estron sulfata, koje su ostale niže u folikularnoj fazi, zbog uticaja dijete na nezrelu HHO osovinu. Ovo istraživanje je ukazalo i na protektivni efekat dijete s manjim unosom masti u periodu adolescencije na markere koji ukazuju na rizik od raka dojke u odraslom dobu (205).

Baylor i Hackney su uočili da posle 20 nedelja intenzivnih treninga (veslanje, trčanje), dolazi do značajne redukcije nivoa hormona štitaste žlezde kod devojaka (206). Trening je u grupi dvadesetogodišnjih devojaka univerzitetskog veslačkog tima doveo do značajnog snižavanja koncentracija fT3, TSH i leptina, a pritom nije uticao na promene u telesnom sastavu. Prema hipotezi o mehanizmu konzervacije energije, dugotrajna intenzivna fizička aktivnost uvodi organizam u fazu čuvanja energije, tako da se snižavaju koncentracije tiroidnih hormona i leptina (207).

Poznato je da negativni energetske bilans značajno snižava koncentraciju tiroidnih hormona i leptina (208). U randomizovanoj dvogodišnjoj studiji, koja je obuhvatila 569 gojaznih odraslih osoba sa normalnom funkcijom štitaste žlezde, uočeno je da su viši bazalni nivoi fT3 i fT4 značajno povezani sa većim gubitkom u telesnoj masi posle šest meseci dijete, ali ne i sa dobijanjem u telesnoj masi 18 meseci posle dijete. Promene u koncentraciji fT3 i ukupnog T3, ali ne i fT4, ukupnog T4 i TSH, su bile pozitivno povezane sa promenama u telesnoj masi i metaboličkim parametrima, uključujući nivo bazalnog metabolizma, krvni pritisak, trigliceride i leptin (209).

U našem istraživanju je unutar obe grupe došlo do značajnog sniženja koncentracije fT4, najverovatnije zbog uticaja ova dva faktora: energetske deficita i dugotrajne, intenzivne fizičke aktivnosti.

## PREPORUKE

Rezultati istraživanja u Srbiji i drugim zemljama ukazuju da se suočavamo sa pandemijom gojaznosti u populaciji dece i adolescenata. Zbog toga je neophodno preduzeti niz javno-zdravstvenih mera u cilju prevencije i lečenja gojaznosti.

U našoj studiji su adolescentkinje sa gojaznošću po prvi put upućene na konsultaciju iz ustanova primarne zdravstvene zaštite. Zbog toga je važno raditi na unapređenju zdravstvene svesti o značaju ranog prepoznavanja i lečenja gojaznosti dece. Najbolje rezultate u borbi protiv gojaznosti daje multidisciplinarni pristup, koji podrazumeva angažovanje tima stručnjaka različitih profila: pedijatra, endokrinologa, nutricioniste, psihologa/psihijatra, specijaliste za vežbe i socijalnog radnika. U periodu adolescencije edukacija o ishrani i fizičkoj aktivnosti treba da bude usmerena na samog adolescenta. Zbog toga je važan individualni pristup, koji podrazumeva potrebu da se odvoji određeno vreme za razgovor nasamo s adolescentom i uzme psihosocijalna anamneza.

Pravilna ishrana i redovna fizička aktivnost su prve mere u lečenju gojaznosti dece i adolescenata. Aerobni intervalni trening značajno utiče na smanjenje glikemija i insulinemija tokom testa oralnog opterećenja glukozom i na prevenciju razvoja dijabetesa melitusa tipa 2. Zbog toga aerobni intervalni trening treba smatrati terapijskom merom i propisivati pacijentima sa gojaznošću.

U cilju primarne prevencije kardiovaskularnih bolesti važno je proceniti doprinos dosadašnjih programa i razviti nove programske strategije koje će dovesti do poboljšanja telesnog sastava, metaboličkog profila i kardiorespiratornog kapaciteta dece i adolescenata sa gojaznošću.

## 6. ZAKLJUČCI

U skladu sa ciljevima istraživanja i na osnovu rezultata prospektivne, interventne studije, koja je obuhvatila dve grupe adolescentkinja sa gojaznošću, od kojih je jedna bila na hipokalorijskoj dijeti, a druga je pored dijetete imala i aerobni intervalni trening, izvedeni su sledeći zaključci:

### 1. Tromesečna primena hipokalorijske dijetete:

- dovodi do smanjenja TM, ITM i ukupnog procenta masti u telu, odnosno promene sastava tela;
- utiče na smanjenje sistolnog krvnog pritiska, ali ne dovodi do značajnih promena u dijastolnom krvnom pritisku;
- ne utiče na koncentracije elektrolita, lipida i lipidnih indeksa, transaminaza, gvožđa i fibrinogena;
- ne dovodi do značajnog smanjenja biomarkera inflamacije, odnosno koncentracije hsCRP;
- ne utiče na promene u hormonskom statusu adolescentkinja sa gojaznošću, osim što značajno snižava koncentraciju FT4;
- ne utiče značajno na glikemije i insulinemije tokom oralnog testa opterećenja glukozom, kao i na AUC<sub>glukoze</sub>, AUC<sub>insulina</sub>, HOMA-IR i ISI;
- dovodi do sniženja oksidativnog oštećenja proteina i značajnog povećanja aktivnosti antioksidantnog enzima, superoksid dizmutaze, čime se ostvaruju pozitivni efekti na smanjenje oksidativnog stresa;
- ne utiče na poboljšanje kardiorespiratornog kapaciteta;

- dovodi do promena načina ishrane u smislu značajnog povećanja unosa proteina i smanjenja dnevnog energetskeg unosa i
- ne dovodi do značajnog poboljšanja bazalnog metabolizma.

2. Tromesečna primena hipokalorijske dijete i aerobnog intervalnog treninga:

- dovodi do značajne redukcije TM, ITM, obima struka i ukupnog procenta telesne masti;
- dovodi do snižavanja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska;
- ne utiče na koncentracije elektrolita, lipida, transaminaza, gvožđa i fibrinogena;
- dovodi do značajnog snižavanja koncentracije hsCRP-a, glavnog biomarkera inflamacije;
- ne dovodi do promena u hormonskom statusu adolescentkinja sa gojaznošću, osim što značajno snižava koncentraciju fT4;
- dovodi do značajnog snižavanja koncentracije glukoze u 60. i 120. minutu i insulina u 30, 60, 90. i 120. minutu (posebno u 30. i 60. minutu), pa su manje i površine ispod krive glukoze i insulina, a veći indeks osetljivosti na insulin;
- pozitivno utiče i na ostale parametre oksidativnog stresa, sa značajno nižom koncentracijom mokraćne kiseline, uz istovremeno značajno višu aktivnost antioksidantnog enzima glutation peroksidaze u odnosu na grupu na dijeti;
- ne dovodi do poboljšanja kardiorespiratornog kapaciteta, odnosno povećanja potrošnje kiseonika pri vršnom opterećenju, ali dovodi do porasta radnog opterećenja potrebnog za postizanje  $HR_{max}$  i sniženja maksimalne srčane frekvencije i srčane frekvencije u miru, koji su prvi pokazatelji poboljšanja kardiorespiratornog fitnesa;

- dovodi do promena u načinu ishrane adolescentkinja sa gojaznošću, u smislu povećanja unosa proteina i smanjenja unosa masti, kao i smanjenja dnevnog energetskeg unosa i
  - značajno utiče na poboljšanje nivoa bazalnog metabolizma.
3. Posle tromesečne intervencije, kod grupe adolescentkinja koja je vežbala došlo je do značajnog povećanja bazalnog metabolizma, osetljivosti na insulin i radnog opterećenja pri naporu, kao i smanjenja hsCRP i površine ispod krive glukoze i insulina tokom testa oralnog opterećenja glukozom u poređenju sa grupom na dijeti.



## 7. LITERATURA

1. Tjonna AE, Stolen TO, Bye A, Volden M, Slordahl SA, Odegard R, et al. Aerobic interval training reduces cardiovascular risk factors more than a multitreatment approach in overweight adolescents. *Clin Sci*. 2009;116(4):317–26.
2. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015;385(9986):2510–20.
3. Farnesi B, Perez A, Holt NL, Morrison KM, Gokiert R, Legault L, et al. Continued attendance for paediatric weight management: A multicentre, qualitative study of parents' reasons and facilitators. *Clin Obes*. 2019;9(3):e12304.
4. 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.
5. Bond B, Cockcroft EJ, Williams CA, Harris S, Gates PE, Jackman SR, et al. Two weeks of high-intensity interval training improves novel but not traditional cardiovascular disease risk factors in adolescents. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2015;309(6):1039-47.
6. Banićević M, Zdravković D. Sprečimo gojaznost: sačuvajmo zdravlje dece i adolescenata. Beograd: Udruženje pedijataru Srbije; 2008.
7. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2014.
8. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2012;7(4):284–94.
9. Lobstein T. Prevalence and costs of obesity. *Medicine (United Kingdom)*. 2015; 43(2):77–9.
10. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, Mead E, Johnson RE, Fraser H, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD012691.
11. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. *NCHS data brief*. 2017;(288):1–8.

12. Bluher S, Kapplinger J, Herget S, Reichardt S, Bottcher Y, Grimm A, et al. Cardiometabolic risk markers, adipocyte fatty acid binding protein (aFABP) and the impact of high-intensity interval training (HIIT) in obese adolescents. *Metabolism*. 2017;68:77–87.
13. Seo YG, Choi MK, Kang JH, Lee HJ, Jang HB, Park SI, et al. Cardiovascular disease risk factor clustering in children and adolescents: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2018;103(10):968–73.
14. Skinner AC, Perrin EM, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Obesity in the Young. *N Engl J Med*. 2016;374(6):592–3.
15. Hagman E, Besor O, Hershkop K, Santoro N, Pierpont B, Mata M, et al. Relation of the degree of obesity in childhood to adipose tissue insulin resistance. *Acta Diabetol*. 2019;56(2):219–26.
16. Gu WJ, Liu D, Zhang MR, Zhang H. Effect of ginsenoside Rb1 on insulin signal transduction pathway in hippocampal neurons of high-glucose-fed rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2014;39(6):1064–8.
17. Færch K, Vistisen D, Pacini G, Torekov SS, Johansen NB, Witte DR, et al. Insulin resistance is accompanied by increased fasting glucagon and delayed glucagon suppression in individuals with normal and impaired glucose regulation. *Diabetes*. 2016;65(11):3473–81.
18. Ho CK, Sriram G, Dipple KM. Insulin sensitivity predictions in individuals with obesity and type II diabetes mellitus using mathematical model of the insulin signal transduction pathway. *Mol Genet Metab*. 2016;119(3):288–92.
19. Posner BI. Insulin Signalling: The Inside Story. *Can J Diabetes*. 2017;41(1):108–13.
20. Abrams P, Levitt Katz LE, Moore RH, Xanthopoulos MS, Bishop-Gilyard CT, Wadden TA, et al. Threshold for improvement in insulin sensitivity with adolescent weight loss. *J Pediatr*. 2013;163(3):785–90.
21. Marson EC, Delevatti RS, Prado AK, Netto N, Krueger LF. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2016;93:211–8.
22. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol*.

2018;14(6):491–509.

23. Eaton SB, Eaton SB. Physical Inactivity, Obesity, and Type 2 Diabetes: An Evolutionary Perspective. *Res Q Exerc Sport*. 2017;88(1):1–8.
24. Ryan AS, Ge S, Blumenthal JB, Serra MC, Prior SJ, Goldberg AP. Aerobic exercise and weight loss reduce vascular markers of inflammation and improve insulin sensitivity in obese women. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(4):607–14.
25. Siasos G, Athanasiou D, Terzis G, Stasinaki A, Oikonomou E, Tsitkanou S, et al. Acute effects of different types of aerobic exercise on endothelial function and arterial stiffness. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(14):1565–72.
26. Ahtiainen JP, Lensu S, Ruotsalainen I, Schumann M, Ihalainen JK, Fachada V, et al. Physiological adaptations to resistance training in rats selectively bred for low and high response to aerobic exercise training. *Exp Physiol*. 2018;103(11):1513–23.
27. Shih KC, Kwok CF. Exercise reduces body fat and improves insulin sensitivity and pancreatic  $\beta$ -cell function in overweight and obese male Taiwanese adolescents. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):80.
28. Yaribeygi H, Atkin SL, Simental-Mendia LE, Sahebkar A. Molecular mechanisms by which aerobic exercise induces insulin sensitivity. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12385–92.
29. Yaribeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. A review of the molecular mechanisms of hyperglycemia-induced free radical generation leading to oxidative stress. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1300–12.
30. Lee SJ, Libman I, Hughan K, Kuk JL, Jeong JH, Zhang D, et al. Effects of Exercise Modality on Insulin Resistance and Ectopic Fat in Adolescents with Overweight and Obesity: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*. 2019;206:91–8.
31. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(11):42.
32. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6501046.

33. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: Relationship with exercise and training. *Sports Med.* 2006;36(4):327–58.
34. Mimic-Oka J, Simic T, Djukanovic L, Reljic Z, Davicevic Z. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 1999;51(4):233–41.
35. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(10):423–44.
36. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44–84.
37. Brown K, Arthur J. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr.* 2001;4:593–9.
38. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1243–76.
39. Zachara BA. Mammalian selenoproteins. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1992;6(3):137–51.
40. Mills GC. Hemoglobin catabolism. I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. *J Biol Chem.* 1957;229(1):189–97.
41. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(2):532–53.
42. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol.* 2017;11:613–9.
43. Kabel AM. Free Radicals and Antioxidants: Role of Enzymes and Nutrition. *World J Nutr Heal.* 2014;2(3):35-8.
44. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest.* 2010;120(6):1791–9.
45. Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in

- multifactorial disorders – facts and controversies. *Biochem Med.* 2012;22(1):63–75.
46. Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324(1):1–7.
47. De Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: Causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr.* 2012;4:12.
48. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293(2):584–96.
49. Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood - In health and disease states. *Clin Nutr.* 2004;23(1):3–11.
50. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2):129–39.
51. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11–8.
52. Nakayama T, Wang Z. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:535918.
53. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González Á, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2011;12(5):3117–32.
54. Hernández-Guerrero C, Parra-Carriedo A, Ruiz-de-Santiago D, Galicia-Castillo O, Buenrostro-Jáuregui M, Díaz-Gutiérrez C. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes CAT and SOD affect the outcome of clinical, biochemical, and anthropometric variables in people with obesity under a dietary intervention. *Genes Nutr.* 2018;13:1.
55. Canavan CR, Fawzi WW. Addressing knowledge gaps in adolescent nutrition: Toward advancing public health and sustainable development. *Curr Dev Nutr.* 2019;3(7):nzz062.
56. Stok FM, Renner B, Clarys P, Deliëns T. Understanding Eating Behavior during the Transition from Adolescence to Young Adulthood : A Literature. *Nutrients.* 2018;10(6):667.

57. de Medeiros GCBS, de Azevedo KPM, Garcia DÁ, de Oliveira Segundo VH, de Sousa Mata ÁN, de Siqueira KSDP, et al. Protocol for systematic reviews of school-based food and nutrition education intervention for adolescent health promotion: Evidence mapping and syntheses. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16977.
58. Das JK, Salam RA, Thornburg KL, et al. Nutrition in adolescents: physiology, metabolism, and nutritional needs. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1393(1):21–33.
59. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gilman MW, Lichtenstein AH, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: A guide for practitioners. *Pediatrics*. 2006;117(2):544–59.
60. Lockyer S, Spiro A, Stanner S. Dietary fibre and the prevention of chronic disease – should health professionals be doing more to raise awareness? *Nutr Bull*. 2016;41(3).
61. Branca F, Piwoz E, Schultink W, Sullivan LM. Nutrition and health in women, children, and adolescent girls. *BMJ*. 2015;351:h4173.
62. Stephen AM, Champ MMJ, Cloran SJ, Fleith M, Van Lieshout L, Mejbourn H, et al. Dietary fibre in Europe: Current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr Res Rev*. 2017;30(2):149–90.
63. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:17034.
64. Partsalaki I, Karvela A, Spiliotis BE. Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(7-8):697–704.
65. De Luis DA, Izaola O, Aller R, De La Fuente B, Bachiller R, Romero E. Effects of a high-protein/low carbohydrate versus a standard hypocaloric diet on adipocytokine levels and insulin resistance in obese patients along 9 months. *J Diabetes Complications*. 2015;29(7):950–4.
66. Pfeiffle S, Pellegrino F, Kruseman M, Pijollet C, Volery M, Soguel L, et al. Current Recommendations for Nutritional Management of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: A Structured Framework. *Nutrients*. 2019;11(2):362.

67. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320(19):2020–8.
68. World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva: World Health Organization; 2010.
69. Wilkie H, Standage M, Sherar L, Cumming S, Parnell C, Davis A, et al. Results From England's 2016 Report Card on Physical Activity for Children and Youth. *J Phys Act Health*. 2016;13(11 Suppl 2):143–9.
70. Dias KA, Ingul CB, Tjonna AE, Keating SE, Gomersall SR, Follestad T, et al. Effect of High-Intensity Interval Training on Fitness, Fat Mass and Cardiometabolic Biomarkers in Children with Obesity: A Randomised Controlled Trial. *Sport Med*. 2018;48(3):733–46.
71. Dias KA, Coombes JS, Green DJ, Gomersall SR, Keating SE, Tjonna AE, et al. Effects of exercise intensity and nutrition advice on myocardial function in obese children and adolescents: a multicentre randomised controlled trial study protocol. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010929.
72. Garcia-Hermoso A, Ramirez-Velez R, Saavedra JM. Exercise, health outcomes, and paediatric obesity: A systematic review of meta-analyses. *J Sci Med Sport*. 2019;22(1):76–84.
73. De Victo ER, De Moraes Ferrari GL, Da Silva JP, Araújo TL, Matsudo VKR. Lifestyle indicators and cardiorespiratory fitness in adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(1):61–8.
74. Stabelini Neto A, Sasaki JE, Mascarenhas LPG, Boguszewski MCS, Bozza R, Ulbrich AZ, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and metabolic syndrome in adolescents: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2011;11:674.
75. Gutin B, Yin Z, Humphries MC, Barbeau P. Relations of moderate and vigorous physical activity to fitness and fatness in adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(4):746–50.
76. Moraes Ferrari GL, Bracco MM, Matsudo VK, Fisberg M. Cardiorespiratory fitness and nutritional status of schoolchildren: 30-year evolution. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(4):366–73.
77. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: A meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):382–90.

78. DuBose KD, Eisenmann JC, Donnelly JE. Aerobic fitness attenuates the metabolic syndrome score in normal-weight, at-risk-for-overweight, and overweight children. *Pediatrics*. 2007;120(5):1262–8.
79. Gutin B, Barbeau P, Owens S, Lemmon CR, Bauman M, Allison J, et al. Effects of exercise intensity on cardiovascular fitness, total body composition, and visceral adiposity of obese adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(5):818–26.
80. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve  $\dot{V}O_2\text{max}$  more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(4):665–71.
81. Cao M, Quan M, Zhuang J. Effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardiorespiratory fitness in children and adolescents: A meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9):1533.
82. Logan GR, Harris N, Duncan S, Schofield G. A review of adolescent high-intensity interval training. *Sports Med*. 2014;44(8):1071–85.
83. Kessler HS, Sisson SB, Short KR. The potential for high-intensity interval training to reduce cardiometabolic disease risk. *Sports Med*. 2012;42(6):489–509.
84. Khammassi M, Ouerghi N, Hadj-Taieb S, Feki M, Thivel D, Bouassida A. Impact of a 12-week high-intensity interval training without caloric restriction on body composition and lipid profile in sedentary healthy overweight/obese youth. *J Exerc Rehabil*. 2018;14(1):118–25.
85. Thivel D, Masurier J, Baquet G, Timmons BW, Pereira B, Berthoin S, et al. High-intensity interval training in overweight and obese children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *J Sports Med Phys Fitness*. 2019;59(2):310–24.
86. Weston M, Taylor KL, Batterham AM, Hopkins WG. Effects of low-volume high-intensity interval training (HIT) on fitness in adults: A meta-analysis of controlled and non-controlled trials. *Sports Med*. 2014;44(7):1005–17.
87. Sloth M, Sloth D, Overgaard K, Dalgas U. Effects of sprint interval training on  $\dot{V}O_2\text{max}$  and aerobic exercise performance: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci*



Sports. 2013;23(6):341–52.

88. Campbell WW, Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Jakicic JM, et al. High-Intensity Interval Training for Cardiometabolic Disease Prevention. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1220–6.
89. Racil G, Coquart JB, Elmontassar W, Haddad M, Goebel R, Chaouachi A, et al. Greater effects of high- compared with moderate-intensity interval training on cardio-metabolic variables, blood leptin concentration and ratings of perceived exertion in obese adolescent females. *Biol Sport.* 2016;33(2):145–52.
90. Kargarfard M, Lam ET, Shariat A, Asle Mohammadi M, Afrasiabi S, Shaw I, et al. Effects of endurance and high intensity training on ICAM-1 and VCAM-1 levels and arterial pressure in obese and normal weight adolescents. *Phys Sportsmed.* 2016;44(3):208–16.
91. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in children and adolescents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2007;191(2):447–53.
92. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. The effects of exercise on resting blood pressure in children and adolescents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol.* 2003;6(1):8–16.
93. García-Hermoso A, Saavedra JM, Escalante Y. Effects of exercise on resting blood pressure in obese children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2013;14(11):919–28.
94. Fedewa M V., Gist NH, Evans EM, Dishman RK. Exercise and insulin resistance in youth: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(1):163–74.
95. Garcia-Hermoso A, Cerrillo-Urbina AJ, Herrera-Valenzuela T, Cristi-Montero C, Saavedra JM, Martinez-Vizcaino V. Is high-intensity interval training more effective on improving cardiometabolic risk and aerobic capacity than other forms of exercise in overweight and obese youth? A meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17(6):531–40.
96. Costigan SA, Eather N, Plotnikoff RC, Taaffe DR, Lubans DR. High-intensity interval training for improving health-related fitness in adolescents: A systematic review and meta-

- analysis. *Br J Sports Med.* 2015;49(19):1253–61.
97. Balagopal PB, Gidding SS, Buckloh LM, Yarandi HN, Sylvester JE, George DE, et al. Changes in circulating satiety hormones in obese children: A randomized controlled physical activity-based intervention study. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(9):1747–53.
  98. Hopkins M, Beaulieu K, Myers A, Gibbons C, Blundell JE. Mechanisms responsible for homeostatic appetite control: theoretical advances and practical implications. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2017;12(6):401–15.
  99. Smith JK. Exercise, Obesity and CNS Control of Metabolic Homeostasis: A Review. *Front Physiol.* 2018;9:574.
  100. Sirico F, Bianco A, D'Alicandro G, Castaldo C, Montagnani S, Spera R, et al. Effects of Physical Exercise on Adiponectin, Leptin, and Inflammatory Markers in Childhood Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Child Obes.* 2018;14(4):207–17.
  101. Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Campbell KL, Kong A, et al. The effects of separate and combined dietary weight loss and exercise on fasting ghrelin concentrations in overweight and obese women: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol.* 2015;82(3):369–76.
  102. Martins C, Aschehoug I, Ludviksen M, Holst J, Finlayson G, Wisloff U, et al. High-Intensity Interval Training, Appetite, and Reward Value of Food in the Obese. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49(9):1851–8.
  103. King JA, Wasse LK, Ewens J, Crystallis K, Emmanuel J, Batterham RL, et al. Differential acylated ghrelin, peptide YY3-36, appetite, and food intake responses to equivalent energy deficits created by exercise and food restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):1114–21.
  104. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016;22(3):1–203.
  105. Dieris B, Reinehr T. Treatment programs in overweight and obese children: How to achieve

lifestyle changes? *Obes Med.* 2016;3:10-6.

106. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709–57.
107. Parkin P, Gorber SC, Shaw E, Bell N, Jaramillo A, Tonelli M, et al. Recommendations for growth monitoring, and prevention and management of overweight and obesity in children and youth in primary care. *CMAJ.* 2015;187(6):411–21.
108. Valerio G, Maffei C, Saggese G, Ambrozzi MA, Balsamo A, Bellone S, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: Consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):88.
109. Reinehr T. Long-term effects of adolescent obesity: Time to act. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(3):183–8.
110. Verheggen RJ, Maessen MF, Green DJ, Hermus AR, Hopman MT, Thijssen DH. A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obes Rev.* 2016;17(8):664–90.
111. Watterberg KL, Aucott S, Benitz WE, Cummings JJ, Eichenwald EC, Goldsmith J, et al. The apgar score. *Pediatrics.* 2015;136(4):819–22.
112. World Health Organization. Child growth standards: length/ height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and bodymass index-for-age: method and development. World Health Organization; 2006.
113. De Sanctis V, Elhakim IZ, Soliman AT, Elsedfy H, Elalaily R, Millimaggi G. Methods for Rating Sexual Development in Girls. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016;14(1):27–32.
114. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140(7):815–30.
115. Bogdanović R. Evropske smernice za prevenciju, dijagnozu i terapiju visokog krvnog pritiska kod dece i adolescenata. Beograd: Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta

Srbije “Dr Vukan Čupić”; 2010.

116. Westwood A, Bullock DG, Whitehead TP. An examination of the hexokinase method for serum glucose assay using external quality assessment data. *Ann Clin Biochem.* 1986;23:92–6.
117. Toto RD. Conventional measurement of renal function utilizing serum creatine, creatine clearance, inulin and para-aminohippuric acid clearance. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1995;4(6):504–5.
118. Bakker E, Pretsch E. Modern potentiometry. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2007;46(30):5660–8.
119. Schmidt-Gayk H. Measurement of Calcium, Phosphate and Magnesium. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, editors. *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism.* 2nd ed. NY: Academic press, Elsevier; 2006. p. 487-505.
120. Meret S, Henkin RI. Simultaneous direct estimation by atomic absorption spectrophotometry of copper and zinc in serum, urine, and cerebrospinal fluid. *Clin Chem.* 1971;17(5):369–73.
121. Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromcresol green. *Clin Chim Acta.* 1971;31(1):87–96.
122. Kageyama N. A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase-catalase system. *Clin Chim Acta.* 1971;31(2):421–6.
123. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502.
124. Ebeling H. [A rapid and precise determination of fibrinogen and its cleavage products (author transl)]. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1976;14(5):205–11.
125. Ellman G, Lysko H. A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups. *Anal Biochem.* 1979;93(1):98–102.
126. Günzler WA, Kremers H, Flohé L. An Improved Coupled Test Procedure for Glutathione Peroxidase (EC 1.11.1.9.) in Blood. *Clin Chem Lab Med.* 1974;12(10):444–8.

127. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1972;247(10):3170–5.
128. Plavsic SK, Honemeyer U, Kurjak A. Normal female reproductive anatomy. In: Kurjak A, Chervenak CA, editors. *Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 4th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2017. p. 827-37.
129. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology.* 2011;54(3):1082–90.
130. World Health Organization. *AnthroPlus for Personal Computers. Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents.* Geneva: World Health Organization; 2009.
131. 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.
132. 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.
133. Le Floch JP, Escuyer P, Baudin E, Baudon D, Perlemuter L. Blood glucose area under the curve. Methodological aspects. *Diabetes Care.* 1990;13(2):172–5.
134. Westhoff M, Rühle KH, Greiwing A, Schomaker R, Eschenbacher H, Siepman M. [Positional paper of the German working group "cardiopulmonary exercise testing" to ventilatory and metabolic (lactate) thresholds]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(6):275–80.
135. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J.* 2018;39(14):1144–61.
136. Lobelo F, Pate RR, Dowda M, Liese AD, Ruiz JR. Validity of cardiorespiratory fitness criterion-referenced standards for adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(6):1222–9.
137. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by

- gas exchange. *J Appl Physiol*. 1986;60(6):2020–7.
138. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2005;112(13):2061–75.
139. Green S, Salkind N, Akey T. Methods for controlling type I error across multiple hypothesis tests. In: *Using SPSS for Windows: Analysing and Understanding Data*. 2nd ed. New Jersey: Prentice-Hall; 2000. p. 395–6.
140. Rosenthal R, Rosnow RL. *Essentials of behavioral research: Methods and data analysis*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
141. Plavsic L, Knezevic OM, Sovtic A, Minic P, Vukovic R, Mazibrada I, et al. Effects of high-intensity interval training and nutrition advice on cardiometabolic markers and aerobic fitness in adolescent girls with obesity [published online ahead of print, 2019 Aug 6]. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2019;10.1139/apnm-2019-0137.
142. García-Hermoso A, Cerrillo-Urbina AJ, Herrera-Valenzuela T, Cristi-Montero C, Saavedra JM, Martínez-Vizcaíno V. Is high-intensity interval training more effective on improving cardiometabolic risk and aerobic capacity than other forms of exercise in overweight and obese youth? A meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(6):531–40.
143. Racil G, Ben Ounis O, Hammouda O, Kallel A, Zouhal H, Chamari K, et al. Effects of high vs. moderate exercise intensity during interval training on lipids and adiponectin levels in obese young females. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(10):2531–40.
144. Koubaa A, Triki M, Trabelsi H, Baati H, Sahnoun Z, Hakim A. The effect of a 12-week moderate intensity interval training program on the antioxidant defense capability and lipid profile in men smoking cigarettes or hookah: a cohort study. *Sci World J*. 2015;2015:639369.
145. Blüher S, Petroff D, Wagner A, Warich K, Gausche R, Klemm T, et al. The one year exercise and lifestyle intervention program KLAKS: Effects on anthropometric parameters, cardiometabolic risk factors and glycemic control in childhood obesity. *Metabolism*. 2014;63(3):422–30.
146. Garrigue E, de Glisezinski I, Harant I, Moro C, Pillard F, Crampes F, et al. Lipid metabolism

- and muscular exercise in obese. *Sci Sports*. 2006;21(2):68-73.
147. Parillo M, Licenziati MR, Vacca M, De Marco D, Iannuzzi A. Metabolic changes after a hypocaloric, low-glycemic-index diet in obese children. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(7):629–33.
148. Saavedra JM, Garcia-Hermoso A, Escalante Y. Effects of Exercise and/or Diet Programs on Kinanthropometric and Metabolic Parameters in Obese Children: a Pilot Study. *J Hum Kinet*. 2011;29:67–78.
149. Flechtner-Mors M, Neuhauser H, Reinehr T, Roost HP, Wiegand S, Siegfried W, et al. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. *Am J Cardiol*. 2015;115(11):1587–94.
150. Trapp EG, Chisholm DJ, Boutcher SH. Metabolic response of trained and untrained women during high-intensity intermittent cycle exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(6):2370–5.
151. Peake JM, Tan SJ, Markworth JF, Broadbent JA, Skinner TL, Cameron-Smith D. Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;307(7):539–52.
152. Thomas GA, Kraemer WJ, Comstock BA, Dunn-Lewis C, Maresh CM, Volek JS. Obesity, growth hormone and exercise. *Sports Med*. 2013;43(9):839–49.
153. Eliakim A, Nemet D, Zaldivar F, McMurray RG, Culler FL, Galassetti P, et al. Reduced exercise-associated response of the GH-IGF-I axis and catecholamines in obese children and adolescents. *J Appl Physiol*. 2006;100(5):1630–7.
154. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:502–29.
155. Macut D, Bačević M, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Čivčić M, Erceg S, et al. Predictors of subclinical cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: Interrelationship of dyslipidemia and arterial blood pressure. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:812610.
156. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, Balbín E, Dulbecco CA, et al.

- Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol.* 2012;109(12):1749–53.
157. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1951;41(3):279–81.
158. Natarajan S, Glick H, Criqui M, Horowitz D, Lipsitz SR, Kinosian B. Cholesterol measures to identify and treat individuals at risk for coronary heart disease. *Am J Prev Med.* 2003;25(1):50–7.
159. Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28(4):347–54.
160. Maghsoudi Z, Kelishadi R, Hosseinzadeh-Attar MJ. The comparison of chemerin, adiponectin and lipid profile indices in obese and non-obese adolescents. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(2):43–6.
161. Williams PT. Relationship of running intensity to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(10):1740–8.
162. Lamina S, Okoye GC. Therapeutic effect of a moderate intensity interval training program on the lipid profile in men with hypertension: A randomized controlled trial. *Niger J Clin Pract.* 2012;15(1):42–7.
163. Metcalfe RS, Babraj JA, Fawcner SG, Vollaard NBJ. Towards the minimal amount of exercise for improving metabolic health: Beneficial effects of reduced-exertion high-intensity interval training. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(7):2767–75.
164. Velazquez-Lopez L, Santiago-Diaz G, Nava-Hernandez J, Munoz-Torres A V, Medina-Bravo P, Torres-Tamayo M. Mediterranean-style diet reduces metabolic syndrome components in obese children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr.* 2014;14:175.
165. Pacifico L, Bonci E, Andreoli G, Romaggioli S, Di Miscio R, Lombardo C V., et al. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(7):737–43.



166. De Giorgis T, Marcovecchio ML, Giovanni I Di, Giannini C, Chiavaroli V, Chiarelli F, et al. Triglycerides-to-HDL ratio as a new marker of endothelial dysfunction in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol.* 2013;170(2):173–80.
167. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications. *Arch Med Sci.* 2017;13(4):851–63.
168. Tam CS, Garnett SP, Cowell CT, Heilbronn LK, Lee JW, Wong M, et al. IL-6, IL-8 and IL-10 levels in healthy weight and overweight children. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(2):128–34.
169. Fedewa MV, Hathaway ED, Higgins S, Forehand RL, Schmidt MD, Evans EM. Moderate, but not vigorous, intensity exercise training reduces C-reactive protein. *Acta Cardiol.* 2018;73(3):283–90.
170. Garcia-Hermoso A, Sanchez-Lopez M, Escalante Y, Saavedra JM, Martinez-Vizcaino V. Exercise-based interventions and C-reactive protein in overweight and obese youths: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Res.* 2016;79(4):522–7.
171. Canello R, Clément K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG.* 2006;113(10):1141–7.
172. Tam CS, Clément K, Baur LA, Tordjman J. Obesity and low-grade inflammation: A paediatric perspective. *Obes Rev.* 2010;11(2):118–26.
173. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: Relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2000;149(1):139–50.
174. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation.* 2003;108(9):1053–8.
175. Soriano-Guillén L, Hernández-García B, Pita J, Domínguez-Garrido N, Del Río-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(1):1–4.
176. Maffei C, Silvagni D, Bonadonna R, Grezzani A, Banzato C, Tatò L. Fat Cell Size, Insulin Sensitivity, and Inflammation in Obese Children. *J Pediatr.* 2007;151(6):647–52.

177. Dai S, Fulton JE, Harrist RB, Grunbaum JA, Steffen LM, Labarthe DR. Blood Lipids in Children: Age-Related Patterns and Association with Body-Fat Indices. Project HeartBeat! *Am J Prev Med.* 2009;37:56–64.
178. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836–43.
179. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: A systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1563–9.
180. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL, Andler W. High-sensitive C-reactive protein, tumor necrosis factor  $\alpha$ , and cardiovascular risk factors before and after weight loss in obese children. *Metabolism.* 2005;54(9):1155–61.
181. Kelly AS, Steinberger J, Olson TP, Dengel DR. In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metabolism.* 2007;56(7):1005–9.
182. Punthakee Z, Delvin EE, O’Loughlin J, Paradis G, Levy E, Platt RW, et al. Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2119–25.
183. Beauvoys V, Zech F, Mong HTT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3025–32.
184. Balagopal P, George D, Patton N, Yarandi H, Roberts WL, Bayne E, et al. Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: A randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr.* 2005;146(3):342–8.
185. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism.* 2005;54(11):1472–9.
186. Maggio AB, Bou Puigdefabregas JW, Schwitzgebel VM, Chamay-Weber C, Beghetti M,

- Farpour-Lambert NJ. Insulin secretion response during oral glucose tolerance test is related to low cardiorespiratory fitness in obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(5–6):539–44.
187. Boutcher SH. High-intensity intermittent exercise and fat loss. *J Obes.* 2011;2011:868305.
188. Oh S, Tanaka K, Warabi E, Shoda J. Exercise reduces inflammation and oxidative stress in obesity-related liver diseases. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(12):2214–22.
189. Groussard C, Maillard F, Vazeille E, Barnich N, Sirvent P, Otero YF, et al. Tissue-Specific Oxidative Stress Modulation by Exercise: A Comparison between MICT and HIIT in an Obese Rat Model. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:1965364.
190. Powers SK, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J Physiol.* 2016;594(18):5081–92.
191. Bloomer RJ, Falvo MJ, Fry AC, Schilling BK, Smith WA, Moore CA. Oxidative stress response in trained men following repeated squats or sprints. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(8):1436–42.
192. Bogdanis GC, Stavrinou P, Fatouros IG, Philippou A, Chatzinikolaou A, Draganidis D, et al. Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress responses and improves antioxidant status in healthy humans. *Food Chem Toxicol.* 2013;61:171–7.
193. Jamurtas AZ, Fatouros IG, Deli CK, Georgakouli K, Poullos A, Draganidis D, et al. The effects of acute low-volume HIIT and aerobic exercise on leukocyte count and redox status. *J Sports Sci Med.* 2018;17(3):501–8.
194. Parker L, Trewin A, Levinger I, Shaw CS, Stepto NK. The effect of exercise-intensity on Skeletal muscle stress kinase and insulin protein signaling. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171613.
195. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: Molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(2):165–9.
196. Ortega FB, Ruiz JR, Labayen I, Lavie CJ, Blair SN. The Fat but Fit paradox: what we know and don't know about it. *Br J Sport Med.* 2018;52(3):151–3.
197. Welk GJ, Laurson KR, Eisenmann JC, Cureton KJ. Development of youth aerobic-capacity standards using receiver operating characteristic curves. *Am J Prev Med.* 2011;41(4):111–6.

198. Saavedra JM, Escalante Y, Garcia-Hermoso A. Improvement of aerobic fitness in obese children: a meta-analysis. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6(3–4):169–77.
199. Thivel D, Doucet E, Julian V, Cardenoux C, Boirie Y, Duclos M. Nutritional compensation to exercise- vs. diet-induced acute energy deficit in adolescents with obesity. *Physiol Behav.* 2017;176:159–64.
200. Cho GJ, Han SW, Shin JH, Kim T. Effects of intensive training on menstrual function and certain serum hormones and peptides related to the female reproductive system. *Medicine.* 2017;96(21):e6876.
201. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Stone K, Browner W, Cummings SR. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. *Ann Intern Med.* 1999;130(4):270–7.
202. Atwood CS, Hovey RC, Glover JP, Chepko G, Ginsburg E, Robison J, et al. Progesterone induces side-branching of the ductal epithelium in the mammary glands of peripubertal mice. *J Endocrinol.* 2000;167(1):39–52.
203. Dorgan JF, Liu L, Klifa C, Hylton N, Shepherd JA, Stanczyk FZ, et al. Adolescent diet and subsequent serum hormones, breast density, and bone mineral density in young women: Results of the dietary intervention study in children follow-up study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(6):1545–56.
204. Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(10):755–65.
205. Dorgan JF, Hunsberger SA, McMahon RP, Kwiterovich PO, Lauer RM, Van Horn L, et al. Diet and sex hormones in girls: Findings from a randomized controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(2):132–41.
206. Baylor LS, Hackney AC. Resting thyroid and leptin hormone changes in women following intense, prolonged exercise training. *Eur J Appl Physiol.* 2003;88(4-5):480–4.
207. Hilton LK, Loucks AB. Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(1):43–

9.

208. Hackney AC, Saeidi A. The thyroid axis, prolactin, and exercise in humans. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2019;9:45–50.
209. Liu G, Liang L, Bray GA, Qi L, Hu FB, Rood J, et al. Thyroid hormones and changes in body weight and metabolic parameters in response to weight loss diets: The POUNDS LOST trial. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(6):878–86.

## SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU

AIT	aerobni intervalni trening
ALT	alanin aminotransferaza
AST	aspartat aminotransferaza
CAT	katalaza
CDC	eng. Center for Disease Control and Prevention
CRP	C-reaktivni protein
Cu/Zn-SOD	bakar-cink superoksid dizmutaze
DKP	dijastolni krvni pritisak
F-G skor	eng. Ferriman–Gallwey score
FSH	folikulostimulirajući hormon
ft3	slobodni trijodtironin
ft4	slobodni tiroksin
Glc 0'	glikemija našte
Glc 120'	glikemija u 120. minutu testa oralnog opterećenja glukozom
Glc 30'	glikemija u 30. minutu testa oralnog opterećenja glukozom
Glc 60'	glikemija u 60. minutu testa oralnog opterećenja glukozom
Glc 90'	glikemija u 90. minutu testa oralnog opterećenja glukozom
GLUT-4	glukozni transporter protein 4 (eng. Glucose transporter protein 4)
GPx	glutation peroksidaze
GSH	glutation
GPx-1	ćelijska glutacion peroksidaza
GPx-3	ekstracelularna glutacion peroksidaza
GSSG	oksidovani glutacion
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobin A <sub>1c</sub>
HDL	lipoproteini velike gustine
HIIT	intervalni trening visokog intenziteta (engl. High-intensity interval training)
HOMA-IR	homeostatski indeks rezistencije na insulin
HR <sub>max</sub>	maksimalna srčana frekvencija

HR <sub>rest</sub>	srčana frekvencija u miru
Ins 0'	insulin našte
Ins 120'	insulinemija u 120. minutu testa oralnog opterećenja glukozom
Ins 30'	insulinemija u 30. minutu testa oralnog opterećenja glukozom
Ins 60'	insulinemija u 60. minutu testa oralnog opterećenja glukozom
Ins 90'	insulinemija u 90. minutu testa oralnog opterećenja glukozom
IFCC	Međunarodna federacija za kliničku hemiju i laboratorijsku medicinu
IGF-1	insulinu sličan faktor rasta 1 (eng. Insulin-like growth factor 1)
IGF-2	insulinu sličan faktor rasta 2 (eng. Insulin-like growth factor 2)
IRSs	supstrati insulinskog receptora (eng. Insulin receptor substrates)
ISI (Matsuda)	„Matsuda” indeks osetljivosti na insulin
ITM	indeks telesne mase
ITM-SSD	skor standardnih devijacija indeksa telesne mase
LDL	lipoproteini male gustine
LH	luteinizirajući hormon
MICT	kontinuirani trening umerenog intenziteta (engl. Moderate-intensity continuous training)
Mn-SOD	mangan superoksid dizmutaza
NCHS	eng. National Center for Health Statistics
NO	azot-monoksid (eng. Nitric oxide)
OGTT	test oralnog opterećenja glukozom
OS	obim struka
OS/TV	odnos obim struka/telesna visina
PYY	peptid tirozin tirozin
RNS	reaktivne vrste azota (eng. Reactive nitrogen species, RNS)
ROP	relativni protok kiseonika
ROS	reaktivne vrste kiseonika (eng. Reactive oxygen species, ROS)
SD	standardna devijacija
SKP	sistolni krvni pritisak
SMK	slobodne masne kiseline
SOD	superoksid dismutaze

SZO	Svetska zdravstvena organizacija
TC	ukupni holesterol
TG	trigliceridi
TM	telesna masa
TSH	tireostimulirajući hormon
TV	telesna visina
VO <sub>2max</sub>	maksimalna potrošnja kiseonika
VO <sub>2peak</sub>	potrošnja kiseonika pri vršnom opterećenju
VO <sub>2rest</sub>	potrošnja kiseonika u miru
W <sub>peak</sub>	vršno opterećenje
WR	radno opterećenje



## **BIOGRAFIJA**

Ljiljana Plavšić je rođena 1972. godine u Kraljevu. Osnovnu školu i gimnaziju završila je u Kraljevu kao dobitnik Vukove diplome i đak generacije.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1991/92. godine, a diplomirala u januaru 1999. godine sa prosečnom ocenom 8,69. Stručni ispit je položila 2000. godine.

Specijalizaciju iz pedijatrije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 2000. godine, a specijalistički ispit je položila 2005. godine s ocenom pet (5). Specijalističke akademske studije iz ishrane na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 2006. godine, a 2009. godine je odbranila završni rad pod nazivom „Evaluacija programa za prevenciju gojaznosti kod dece i adolescenata“.

Tokom 2015. godine bila je na stručnom usavršavanju u Centru za adolescentnu medicinu u Atini, koji je UNESCO sedište za zdravstvenu zaštitu adolescenata. Pohađala je nekoliko poslediplomskih kurseva u inostranstvu (zimsku školu Evropskog udruženja endokrinologa u Pragu, Kurs adolescentne medicine u Žešovu, SCOPE školu o novinama u lečenju dijabetesa i gojaznosti u Londonu). Kao predavač, učestvovala je u projektu u organizaciji UNICEF-a o prevenciji i lečenju gojaznosti kod dece i adolescenata.

Autor je više od 20 stručnih članaka u međunarodnim i domaćim časopisima i član međunarodnih i nacionalnih udruženja lekara. Od 2004. godine je zaposlena u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ u Beogradu.

Majka je troje dece.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisana \_\_\_\_\_ Ljiljana Plavšić \_\_\_\_\_

broj upisa \_\_\_\_\_

**Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom

**METABOLIČKE PROMENE KOD GOJAZNIH ADOLESCENTKINJA NA  
HIPOKALORIJSKOJ DIJETI I AEROBNOM INTERVALNOM TRENINGU**

- 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 kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 05.02.2020.

  
\_\_\_\_\_

Prilog 2.

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

Ime i prezime autora Ljiljana Plavšić

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program endokrinologija

Naslov rada **Metaboličke promene kod gojaznih adolescentkinja  
na hipokalorijskoj dijeti i aerobnom intervalnom treningu**

Mentor Prof. Dr Djuro Macut

Komentor Prof. Dr Predrag Minić

Potpisana Ljiljana Plavšić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala 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, 05.02.2020.



Prilog 3.

### Izjava o korišćenju

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

**Metaboličke promene kod gojaznih adolescentkinja na hipokalorijskoj dijeti i aerobnom intervalnom treningu**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima 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 poleđini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 05.02.2020.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.