УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Невена Д. Фолић

АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА

Докторска дисертација

Крагујевац, 2013. године

Николи и Марку

Ми нисмо трен,
нисмо ни вечност,
нити се меримо у времену.
Ми нисмо милиметар,
нисмо ни километар,
нити се меримо у простору.
Ми смо у нама самима,
у нашим мислима,
меримо се срцем и душом.

Неизмерну захвалност изражавам свом ментору проф. др Слободану Јанковићу на стручној помоћи, саветима и подршци.

Искрену захвалност упућујем доц. др Славици Марковић на стручним и добронамерним саветима, пожртвованости и охрабрењу.

Захваљујем се колективу Клинике за педијатрију Клиничког центра Крагујевац на подршци и разумевању.

Велико хвала родитељима Снежани и Драгољубу, и брату Немањи, који су у сваком тренутку безрезервно храбрили сваку моју амбицију.

Најзад, али никако на крају, ова дисертација је писани траг дубоке захвалности мојим најдражима, сину Николи и супругу Марку.

САДРЖАЈ

1. УВОД

1.1. Метаболички синдром: историјска и актуелна разматрања и контраверзе

Раст преваленције гојазности код деце и адолесцената представља глобалан и веома озбиљан проблем модерног времена, обзиром да је прекомерна телесна маса удружена са различитим здравственим проблемима у педијатријској популацији, а истовремено је и значајан фактор ризика морбидитета и морталитета у каснијој, одраслој животној доби (1).

Гојазност и метаболичке компликације које је прате, предмет су многобројних истраживања последњих осамдесет и више година. Удруженост различитих метаболичких поремећаја као што су хипертензија, хипергликемија и гихт, први је описао шведски лекар Kylin двадесетих година прошлог века (2). Двадесетак година касније, Vague је указао на адипозитет горњег дела тела (андрогени односно мушки тип гојазности) као фенотип гојазности који се углавном доводи у корелацију са метаболичким абнормалностима повезаним са дијабетесом типа 2 и кардиоваскуларном болешћу (3). Camus је 1966. године први употребио назив метаболички (три)синдром, указавши на повећан ризик од оболевања крвних судова код болесника са дијабетесом, хиперлипидемијом и гихтом (4). Две годнине касније, Haller и сарадници проширили су домен метаболичког синдрома, интегрисавши тим појмом гојазност, дислипопротеинемију, дијабетес типа 2, гихт и повишен крвни притисак (5). Сматрајући термин „метаболички синдром“ неодговарајућим, Reaven 1988. године описује „Синдром X (Икс)“ којим је обухватио хипертензију, дијабетес мелитус тип 2, дислипидемију (у смислу пораста нивоа триглицерида и пада вредности HDL холестерола) и инсулинску резистенцију (6). DeFronzo и Ferrannini су, нешто касније, узимајући у обзир да је у основи читавог поремећаја инсулинска резистенција, предложили назив „Синдром инсулинске резистенције“. Мада у савременом приступу поменутој патофизиологији постоји сагласност да су пацијенти који болују од овог синдрома под великим ризиком у погледу развоја болести срца и крвних судова, још увек не постоји њен општеприхваћени назив, обзиром да се у актуелној литератури помињу бројни термини као што су Метаболички односно Дисметаболички синдром, „Мртвачки квартет“, Синдром вестернизације, Reaven-ов синдром, Синдром Икс или Синдром инсулинске резистенције (8,9,10).

1.2. Дефинисање метаболичког синдрома

Метаболички синдром представља комплексни здравствени поремећај базиран на присуству групације међусобно повезаних чинилаца који директно повећавају степен ризика за развој кардиоваскуларних атеросклеротичних болести и дијабетес мелитуса типа 2. Иако је сам „концепт“ метаболичког синдрома глобално био прихваћен, све до краја деведесетих година прошлога века није постојала иницијатива да се утврди међународно призната дефиниција. Иницијални покушај постизања сагласности око дефинисања, учинила је World Health Organization (WHO) изневши препоруке за постављање дијагнозе метаболичког синдрома које су се базирале на постојању следећих критеријума: дијабетес мелитус тип 2, повишена вредност гликемије наште, интолеранција глукозе или инсулинска резистенција потврђена HOMA индексом и постојање два или више од наведених структуралних елемената синдрома: ИТМ >30 или однос струка/кука >0.9 код мушкараца односно >0.85 код жена; серумски триглицериди ≥1.7 mmol/l; HDL холестерол <0.9 mmol/l kod мушкараца односно <1.0 mmol/l код жена; микроалбуминурија >20 µg/min; крвни притисак ≥140/90 mmHg (11).

Након препорука WHO, the National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III (NCEP:ATP III) и European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) дали су своје дефиниције које су се сагласиле око суштинских компонената - нетолеранције глукозе, гојазности, хипертензије, дислипидемије, али су се разликовале у детаљима и појединим критеријумима. Прецизније, критеријуми NCEP:ATP III за постављање дијагнозе метаболичког синдрома базирали су се на постојању 3 или више елемената од понуђених критеријума: гојазност централног типа: обим струка >102 cm код мушкараца односно >88 cm код жена; серумски триглицериди ≥1.7 mmol/l; HDL холестерол <1.0 mmol/l код мушкараца односно <1.3 mmol/l код жена; крвни притисак ≥130/85 mmHg; гликемија наште ≥6.1 mmol/l (12), док су се критеријуми EGIR за постављање дијагнозе метаболичког синдрома заснивали на постојању хиперинсулинемије наште, као и још 2 или више од следећих критеријума: гликемија наште ≥6.1 mmol/l (али не особе оболеле од дијабетес мелитуса); крвни притисак ≥140/90 mmHg и/или коришћење антихипертензивне терапије; триглицериди >2 mmol/l или HDL холестерол <1 mmol/l или коришћење хиполипемика и гојазност централног типа: обим струка >94 cm код мушкараца односно >80 cm код жена (13).

Док се у дефиницијама WHO и EGIR нетолеранцији глукозе или инсулинској резистенцији даје примат, дефиниција NCEP:ATP III овај критеријум директно не обухвата. Поред тога, граничне вредности за критеријуме сваког елемента скупа као и начин на који се комбинују да би се дефинисао метаболички синдром разликују се у дефиницијама WHO и EGIR-а у односу на дефиницију NCEP:ATP III.

Још један покушај да се креира дефиниција потиче од American College of Endocrinology (14) која карактеристичну групу симптома назива Синдром инсулинске резистенције. Они сматрају да су четири фактора, која би требало да буду „абнормалности за идентификацију“ синдрома, повишени триглицериди, смањен HDL холестерол, повишен крвни притисак, те повећана гликемија наште и гликемија после оптерећења (75 g глукозе). Гојазност није елемент њихове дефиниције. Узимајући у обзир све већи број доказа да је централна гојазност један од главних фактора ризика за дијабетес типа 2 и кардиоваскуларну болест (12,15), оваква омашка у великој мери представља изненађење.

У глобалу, препоруке WHO нису формулисане као императивна дефиниција метаболичког синдрома, већ као радна основа за будућа истраживања. У извештају се недвосмислено наводи да ће се дефиниција мењати како се буду појављивали нови подаци који се тичу елемената и њихових предиктивних могућности (11). Из ове перспективе, очигледно је да је дефиниција WHO-а погоднија као истраживачко средство, док је дефиниција NCEP:ATP III кориснија у самој клиничкој пракси. Постоји консензус да је дефиниција NCEP:ATP III једноставнија за примену, обзиром да њен домен обухвата само потребу за проценом гликемије наште, док препоруке WHO-а изискују орални тест толеранције глукозе. Штавише, пошто прецизна процена резистенције на инсулин захтева компликованији тест (на пример метод хиперинсулинемијско-еугликемијског клампа), њена примена у епидемиолошким или клиничким условима је непрактична, мада се Модел процене хомеостазе - резистенција на инсулин (HOMA-IR) може користити као алтернативни метод (16). Дефиниција метаболичког синдрома EGIR доступнија је за детекцију болесника. Она представља модификовану верзију која треба да се користи код особа које нису оболеле од дијабетеса. Као меру инсулинске резистенције, EGIR дефиниција предлаже одређивање инсулина наште, чија вредност треба да буде у горњој четвртини вредности инсулина наште код недијабетесне групе болесника (13).

1.3. Преглед елемената и критеријума актуелне International Diabetes Federation дефиниције метаболичког синдрома код деце и адолесцената

International Diabetes Federation - IDF је 2005. године објавила смернице за дефинисање и дијагностиковање метаболичког синдрома код одраслих (17). Метаболички синдром се код одраслих дефинише комбинацијом фактора ризика за развој кардиоваскуларне болести и дијабетеса типа 2 која обухвата абдоминалну гојазност, дислипидемију, нетолеранцију на глукозу и хипертензију (17). Прецизније, IDF критеријуми за постављање дијагнозе метаболичког синдрома базирају се на постојању верификоване абдоминалне гојазности (обим струка са вредностима одређеним етничком припадношћу код мушкраца/жена: Европа ≥94 cm/ ≥80 cm, Северна Америка ≥102 cm/≥88 cm, Азија ≥90 cm/≥80 cm/; Кина ≥90 cm/≥ 80 cm; Јапан ≥85 cm/≥ 90 cm; Јужна и Централна Америка користе вредности азијске популације, а Африка, Источни Медитеран и Блиски исток (арапски) користе вредности европске популације) и постојању још два од четири из групе следећих критеријума: триглицериди ≥1.7 mmol/l или специфични третман поремећаја; HDL-холестерол <1.03 mmol/l код мушкараца односно <1.29 mmol/l код жена или специфични третман поремећаја; крвни притисак ≥135/85 mmHg или коришћење антихипертензивне терапије; гликемија наште ≥5.6 mmol/l и/или претходно дијагностикован дијабетес мелитус тип 2. Утврђена је опасност од груписања елемената метаболичког синдрома, где присуство три или више елемената знатно повећава ризик од појаве коронарне болести срца и обољевања од дијабетеса (18). Међутим, примена јединствене дефиниције на популацију деце и адолесцената је проблематична, обзиром да се крвни притисак, нивои липида и антропометријске варијабле мењају са узрастом и развојем у пубертету. Пубертет утиче на дистрибуцију масти и изазива смањење како осетљивости на инсулин од приближно 30% уз комплементарно повећање излучивања инсулина (19), тако и нивоа адипонектина (20). Стога се јединствене граничне вредности не могу користити за дефинисање абнормалности код деце, већ се уместо тога прибегава вредностима 90, 95. и 97. перцентила за узраст и пол.

Широк дијапазон коришћених граничних вредности при дефинисању метаболичког синдрома код припадника педијатријске популације (21,22,23,24) нагласио је потребу за јединственом и доследном групом критеријума за идентификацију наведеног синдрома код деце и адолесцената. Због разлике у узрасту, нова IDF-ова дефиниција метаболичког синдрома је подељена према следећим старосним групама: 6 до 10, 10 до 16 и ≥16 година (Табела 1). Сходно ставовима IDF-а, код деце узраста од 6 до 10 година, метаболички синдром не треба дијагностиковати, већ указати на неопходност редовних контрола и препоруке везане за редукцију телесне масе код гојазне деце, поготову оне која имају позитивну породичну анамнезу за гојазност, дијабетес, дислипидемију, хипертензију, кардиоваскуларну болест (25). У доби од 10 и више година, могућа је дијагноза метаболичког синдрома. Она захтева постојање абдоминалне гојазности уз присуство двају или више других елемената (увећани триглицериди, низак ниво HDL холестерола, висок крвни притисак и повишен ниво глукозе у плазми). IDF-ови критеријуми за одрасле могу се користити за адолесценте са 16 и више година (24).

Табела 1. IDF критеријуми за дефиницију ризичних група и метаболичког синдрома код деце и адолесцената

Старосна доб	Критеријуми (одлике)
Узраст 6 - 10 година	• Гојазност ≥90. перцентила дефинисана на основу обима струка (ризична група)
Узраст 10 - 16 година	• Гојазност ≥90. перцентила дефинисана на основу обима струка • Триглицериди ≥1.7 mmol/l (≥150 mg/dl) • HDL холестерол <1.03 mmol/l (<40 mg/dl) • Систолни притисак ≥130 mmHg или дијастолни ≥85 mmHg • Гликемија наште ≥5.6 mmol/l (≥100 mg/dl) или дијагностикован тип 2 дијабетес мелитуса
Узраст >16 година	Треба применити критеријуме за одрасле: • Гојазност дефинисана на основу обима струка ≥94 cm код мушкарца беле расе, односно ≥80 cm жене беле расе, док за остале расе треба користити друге етнички-специфичне вредности. • Триглицериди ≥1.7 mmol/l (≥150 mg/dl) • HDL-холестерол <1.03 mmol/l (<40 mg/dl) код мушкараца односно <1.29 mmol/l (<50 mg/dl) код жена или дете/адолесцент већ прима хиполипемике • Систолни притисак ≥130 mmHg или дијастолни ≥85 mmHg или дете/адолесцент већ прима антихипертензиве • Гликемија наште ≥5.6 mmol/l (≥100 mg/dl) или дијагностикован тип 2 дијабетес мелитуса

1.4. Преваленција метаболичког синдрома и могући фактори ризика за његов развој

Због разлика у постојећим дефиницијама, тешко је утврдити праву вредност преваленције метаболичког синдрома, како код одраслих тако и код деце. Многа истраживања пореде преваленције на основу различито разматраних саставних критеријума, а њихов главни успех је можда у томе да се поново нагласи потреба за једном стандардизованом међународном дефиницијом. Према неким подацима, преваленција метаболичког синдрома код мушкараца старости 20-25 и више година у Америци износи 24%, у Индији је 8%, док је код жена у Француској, метаболички синдром присутан код 7%, а у Ирану чак до 43% популације „лепшег“ пола (26). Сходно подацима National Health and Examination Survey (NHANES), преваленција синдрома у Сједињеним Америчким Државама мења се са узрастном доби, тако да се она креће код мушкараца око 20% односно 16% код жена старости до 40 година, затим 41% код мушкараца односно 37% код жена старих између 40-59 година, док је тај проценат нешто већи од 50 код припадника оба пола старијих од 60 година (27).

Код одраслих је утврђена корелација између гојазности, метаболичког синдрома и дијабетес мелитуса тип 2 (17). Пацијенти са метаболичким синдромом су изложени троструко већем ризику за развој различитих кардиоваскуларних компликација у поређењу са онима који овај синдром немају (28,29). Такође, процењено је да су одрасли са метаболичким синдромом у петоструко већој опасности да оболе од дијабетеса типа 2 (30). Интересантан је податак да се код четвртине светске одрасле популације могу наћи поремећаји који задовољавају критеријуме за дијагнозу метаболичког синдрома (26), а забрињавајући су подаци да је ово обољење све чешће код деце и адолесцената (21).

Смањена физичка активност, неправилна и нездрава исхрана и савремени, „седелачки“ начин живота водећи су узрочници пораста гојазности у детињству, нарочито у земљама у развоју (17). Генерално, тешко је процењивати преваленцију услед тешкоћа дефинисања синдрома код деце и адолесцената. Према подацима International Obesity Task Force (IOTF) из 2004. године, 10% деце школског узраста, између 5 и 17 година одликује се присуством вишка килограма (31), а предвиђа се да ће се преваленција дечје гојазности, што је била тенденција и претходних година, и даље повећавати. Током 2003/4. године, проценат деце са гојазношћу узраста од 2-19 година у САД-у износио је 17.1% (32). Подаци говоре да је она код адолесцената нешто виша у земљама западне и јужне Европе у односу на земље средње и северне Европе (33). Преваленција метаболичког синдрома варира у зависности од популације, али и дефинисаних критеријума дијагностиковања синдрома. Cook и сарадници (22) су проценили да преваленција овог синдрома код младих узраста од 12 до 19 година износи 4,1%. Сходно подацима Bogalusa Heart студије, код популације узраста 8-17 година она је 3.6% (34). Међутим, постоји сагласност да је она значајно већа код гојазне деце (21).

Одређене околности, од рођења (па и раније) могу да буду предиспонирајући фактори за обољења као што су гојазност или поремећај регулације гликемије. Присуство гестацијског дијабетеса мајке (35), мала/велика тежина на рођењу (36), начин исхране новорођенчета (37), рани скок „масти“ (38), генетски фактори, одгајање у „гојазногеном“ окружењу, као и утицај друштвено-економских фактора (39) само су неки од чинилаца који могу допринети расту ризика развоја поменутих поремећаја код деце. Рана идентификација деце са ризиком за развој метаболичког синдрома, као и даљом прогресијом у дијабетес мелитус тип 2 и кардиоваскуларно обољење у каснијој животној доби, од великог је значаја за њихову даљу будућност.

1.5. Патогенеза метаболичког синдрома

Упркос напретку у сагледавању патофизиологије као и новинама везаним за разграничење фактора ризика који предиспонирају развоју метаболичког синдрома, и даље многобројни кључни аспекти самог синдрома остају нејасни.

1.5.1. Инсулинска резистенција

Најзаступљенија и општеприхваћена хипотеза за описивање патофизиологије метаболичког синдрома базира се на инсулинској резистенцији. Инсулинска резистенција представља смањену способност инсулина да у уобичајеним концентрацијама реализује периферно искоришћавање глукозе што се испољава хиперинсулинемијом наште како би се одржала еугликемија (40). Ипак, чак и пре него што дође до хиперинсулинемије наште, постоји постпрандијална хиперинсулинемија.

Значајни чинилац у развоју инсулинске резистенције представља превелики број циркулишућих масних киселина. Слободне масне киселине у плазми потичу углавном из наслага триглицерида у масном ткиву који се ослобађају деловањем ензима зависних од цикличне аденозин-монофосфат хормон-сензитивне липазе. Такође, оне настају липолизом липопротеина богатих триглицеридима у ткивима деловањем липопротеинске липазе (41). Када стигну до ткива осетљивих на инсулин, сувишне масне киселине изазивају инсулинску резистенцију додатном доступношћу супстрата и променом силазне ћелијске комуникације. У мишићима, масне киселине редукују сензитивност инсулина инхибицијом преузимања глукозе посредоване инсулином. Пораст нивоа циркулишуће глукозе повећава панкреасно лучење инсулина, што резултира развојем хиперинсулинемије. У јетри, слободне масне киселине повећавају продукцију глукозе, триглицерида и секрецију VLDL, што последично доводи до редукције трансформације глукозе у гликоген и повећане липидне акумулације. Такође, треба напоменути да је инсулин значајан антилиполитични хормон, односно, да доводи до инхибиције липолизе у масном ткиву (42). Тако, у случају инсулинске резистенције, повећана липолиза акумулираних триацилглицерол молекула у адипозном ткиву доводи до још интезивнијег стварања масних киселина, што може додатно да инхибира антилиполитички ефекат инсулина односно изазове додатну липолизу (29). Сматра се да је инсулинска резистенција повезана са акумулацијом висцералне абдоминалне масти (43).

1.5.2. Гојазност и повећан обим струка

Гојазност је болест прекомерног накупљања енергије у облику масне масе тела које оштећује здравље и узрокује бројне медицинске/немедицинске компликације. Према распореду депоа масног ткива разликују се два основна облика гојазности: централни, андроидни, абдоминални, висцерални тип (облик јабуке), кога карактерише накупљање масних депоа у централним партијама тела, раменом појасу и абдомену, око унутрашњих органа (интраабдоминално, висцерално, масно ткиво богато је масним ћелијама и метаболички је веома активно) и периферни, гиноидни, субкутани тип (облик крушке) кога карактерише накупљање масног ткива поткожно, претежно у глутеофеморалној регији и ретке метаболичке компликације.

Обим струка је најједноставнији, али добар маркер величине интраабдоминалних масних депоа. Абдоминална гојазност је установљена као основни постулат у IDF-овој дефиницији метаболичког синдрома код одраслих (17) и може се лако проценити помоћу једноставног мерења обима струка (ОС), за који се зна да је код одраслих јаче повезан са висцералним масним ткивом (ВМТ) од индекса телесне масе (ИТМ) (44). Међутим, упркос важности коју има гојазност, не треба губити из вида да и пацијенти са нормалном тежином могу бити резистентни на инсулин (45).

Посматрано са аспекта механизма настанка, разлика између великог обима струка насталог услед повећања поткожног масног ткива односно услед повећања висцералне масти представља ствар полемике. Ова разлика се може направити компјутерском томографијом или снимањем магнентном резонанцом (46). Са повећањем интраабдоминалног или висцералног адипозног ткива, очекивало би се повећање стопе флукса слободних масних киселина пореклом из адипозног ткива ка јетри путем циркулације, при чему би повећање абдоминалног поткожног сала довело до ослобађања производа липолизе у системску циркулацију и избегло директније деловање на метаболизам јетре (тј. производњу глукозе, синтезу липида, секрецију протромботских протеина као што су фибриноген и инхибитор 1 активације плазминогена) (47). Упркос овим потенцијалним разликама у механизмима повезаним са прекомерном дистрибуцијом абдоминалног адипозног ткива, клиничка дијагноза метаболичког синдрома не прави разлику између повећања поткожног и висцералног сала. Ипак, можда путем механизма повезаног са флуксом слободних масних киселина и метаболизмом, релативна доминација висцералног у односу на поткожно масно ткиво са повећањем обима струка код Азијаца и Индијаца (48) доводи до веће релативне преваленције синдрома него код мушкараца афроамеричког порекла код којих доминира поткожно сало (49). Међутим, постоје докази да повећано ослобађање постпрандијалних слободних масних киселина у горњем делу тела гојазних жена потиче од неспланхничких масти из горњег дела тела, а не из висцералних наслага (50). Ови резултати указују да висцерална маст може бити маркер, али не и извор, прекомерних постпрандијалних слободних масних киселина код гојазности.

Код деце, као и код одраслих описана је веза између гојазности, инсулинске резистенције и повећаног ризика развоја метаболичког синдрома (51,52). Корелација између ОС-а и BMT-а је показана и код деце (53), што је додатно поткрепило постојеће доказе да је ОС ефикасна мера за абдоминалну гојазност код младе популације. Код деце и адолесцената, већи број студија је показао сличну везу између гојазности у детињству и повећаног кардиоваскуларног ризика у каснијем животном добу. Студија Bogalusa Heart је показала да постоји повезаност гојазности у детињству и ризика развоја дијабетес мелитуса, дислипидемије и хипертензије у каснијој, одраслој доби (54). Од укупног броја деце са прекомерном тежином у студији Bogalusa Heart (ИТМ ≥95. перцентила), 77% је задржало гојазност и у каснијем животном добу. Cook и сарадници су проценили да преваленција метаболичког синдрома код адолесцената износи 4%, а од тога, 30-50% њих се одликује гојазношћу (22). Помоћу модификоване верзије дефиниције Adult Treatment Panel III (ATP III), успостављена је веза метаболичког синдрома код адолесцената са високим нивоом проинфламаторног маркера Ц-реактивног протеина. Међутим, међу пет елемената метаболичког синдрома, Ц-реактивни протеин је био повећан само код оних са абдоминалном гојазношћу (24). Уместо апсолутних вредности ОС-а, нови критеријуми користе перцентиле да би надоместили различите степене развоја и етничког порекла у младој популацији. Подаци о перцентилима за обим струка постају све доступнији у читавом свету (55,56). Код деце са обимом струка преко 90. перцентила постоје већи изгледи развоја више фактора ризика него код оних са ОС-ом испод овог нивоа (57).

1.5.3. Дислипидемија

Због поремећаја биолошких учинака инсулина, у оквиру метаболичког синдрома настају карактеристични поремећаји липида где примарну улогу имају слободне масне киселине. Са повећањем флукса слободних масних киселина ка јетри, долази до повећања производње триглицеридима богатих липопротеина врло мале густине који садрже аполипопротеин Б (VLDL) (58). У физиолошким околностима, инсулин инхибира излучивање VLDL-а у системску циркулацију (59), међутим у условима инсулинске резистенције, повећани флукс слободних масних киселина ка јетри повећава синтезу триглицерида у јетри. Овај одговор је једним делом последица ефекта инсулина на разградњу аполипопротеина Б (60), али ипак, инсулин је и липоген који повећава транскрипцију и ензимску активност многих гена повезаних са биосинтезом триглицерида (61). Поред тога, инсулинска резистенција би такође могла да смањи концентрације липопротеинске липазе у периферним ткивима (тј. у адипозним ткивима више него у мишићима) (62), мада се стиче утисак да промена липопротеинске липазе мање доприноси хипертриглицеридемији него прекомерна производња VLDL-а. Ипак, хипертриглицеридемија представља одличан одраз стања инсулинске резистенције и један је од важних критеријума за дијагнозу метаболичког синдрома.

Значајан поремећај липопротеина код метаболичког синдрома представља и смањење HDL холестерола, што је последица промена у саставу и метаболизму HDL-а. У условима хипертриглицеридемије, смањење садржаја холестерола код HDL-а произлази из смањења садржаја холестерил естра липопротеинског језгра са променљивим повећањима триглицерида, чиме честице постају мале и густе, што је функција која делом припада протеину за трансфер холестерил естра (63). Ова промена у саставу липопротеина доводи и до повећања клиренса HDL-а из циркулације (64). Веза ових промена HDL-а са инсулинском резистенцијом је вероватно посредна, те настаје у складу са променама метаболизма триглицеридима богатих липопротеина.

На сличан начин се, поред HDL-а, мења и састав LDL-а. Заправо, уз вредност триглицерида у серуму наташте већу од 2.0 mmol/l, готово сви пацијенти показују доминацију LDL мале густине (65). Ова промена у саставу LDL-а може се приписати релативном исцрпљивању неестерификованог холестерола, естерификованог холестерола, односно фосфолипида код којих није било промене или је дошло до повећања LDL триглицерида (66,67). LDL мале густине може бити атерогенији од високог нивоа LDL-а јер делује токсичније на ендотел, способнији је да прође кроз ендотелну базалну мембрану, добро пријања уз гликозаминогликане, показује повећану осетљивост на оксидацију и/или селективније се везује за рецепторе чистаче на макрофагима који потичу од моноцита (68,69). Међутим, треба напоменути да ова тврдња није у потпуности прихваћена, обзиром да је у неким студијама показано да ова промена у саставу LDL-а представља независни фактор ризика за развој кардиоваскуларне болести (70). Ова се веза генерално чешће не успоставља независно, већ у односу на пратеће промене осталих липопротеина и других фактора ризика (71).

1.5.4. Нетолеранција глукозе

Недостаци деловања инсулина у метаболизму глукозе одликују се мањкавошћу у способности овог хормона да сузбије производњу глукозе у јетри и бубрезима, као и губитком улоге посредника у транспорту глукозе и самом метаболизму у ткивима осетљивим на инсулин (мишићима, масном ткиву и друго). Веза између повишене глукозе наште или смањене толеранције глукозе и инсулинске резистенције добро је поткрепљена студијама на људима, приматима и глодарима (29). Да би се надокнадили недостаци деловања инсулина, лучење инсулина мора бити повећано како би се одржала еугликемија. Уколико компензаторна надокнада није успешна, развија се хипергликемија.

Инсулинска резистенција у острвцима β ћелија панкреаса основ је негативне модификације сигнала који покрећу лучење инсулина зависно од нивоа глукозе. Сматра се да су водећи могући разлози наведеног масне киселине. Иако слободне масне киселине могу да стимулишу лучење инсулина, повећање и продужено излагање изузетно високим концентрацијама доводи до супротног, односно опадања лучења инсулина (72), а сам механизам ове промене приписује се липотоксичности (73,74).

1.5.5. Хипертензија

Артеријска хипертензија представља доминантни кардиоваскуларни поремећај у популацији пацијената са метаболичким синдромом. Веза између инсулинске резистенције и хипертензије је поуздано утврђена (75). Предложено је више механизама који повезују инсулинску резистенцију/хиперинсулинизам и артеријску хипертензију. Наиме, инсулин се понаша као вазодилататор, обзиром да доводи до повећања продукције азот оксида - NO (моћног вазодилататора) из ендотелних ћелија крвних судова (76), уз секундарно деловање и на реапсорпцију натријума у бубрезима (77). У условима развијене инсулинске резистенције, губи се нормалан вазодилататорни одговор на инсулин због немогућности повећања продукције NO. Са друге стране, у поменутим условима, ефекат на реапсорпцију натријума остаје очуван, односно долази до поремећаја мембранског транспорта јона и повећања интрацелуларне акумулације натријума, што доводи до пролиферације глатких мишићних ћелија крвног суда и њихове сензибилизације на пресорне ефекте катехоламина и ангиотензина II (78). Наиме, гојазност доводи до повећања локалног стварања ангиотензина II (Анг II) услед повећаног лучења његовог прекурсора ангиотензиногена из адипоцита (79). У условима нормалног целуларног функционисања, ренин-ангиотензин-алдостерон систем (РААС) се активира падом волумена крви/тензије, услед чега бубрези ослобађају ренин који стимулише продукцију ангиотензина I, који се онда конвертује у ангиотензин II. Анг II потом појачава тубуларну реапсорпцију натријума, повећава отпор протоку периферних артерија и стимулише симпатички нервни систем, остварујући на тај начин пораст крвног притиска (80). Ослобађање ренина и формирање Анг II, повратном регулацијом, зауставља се ретенцијом натријума и порастом екстрацелуларне течности. Иако је гојазност повезана са ретенцијом натријума и порастом екстрацелуларне течности, у случајевима метаболичког синдрома РААС остаје континуирано активиран, вероватно услед смањене испоруке натријума бубрезима, повећане симпатичке активности, вазоконстрикције аферетних артериола и последичног даљег ослобађања ренина или повећаног генерисања ангиотензиногена у масном ткиву, што га чини значајном кариком у развоју хипертензије код пацијента са наведеним патофизиолошким синдромом (80).

Инсулин повећава и активност симпатичког нервног система (81), која иначе може бити очувана и у случају инсулинске резистенције (82). Такође, сматра се да и саме масне киселине могу довести до релативне вазоконстрикције (83).

1.5.6. Проинфламаторни цитокини

Корелација између метаболичког синдрома и инфламације документована је многим истраживањима (84). Повећање проинфламаторних цитокина, укључујући интерлеукин 6 (IL-6), резистин, фактор туморске некрозе α (Tumor necrosis factor-alpha; TNF-α), као и Ц-реактивни протеин (85) удружено је са хиперпродукцијом масног ткива (86). Доказано је да се макрофаги који потичу од моноцита налазе у масном ткиву и да могу бити, барем делимично, извор стварања проинфламаторних цитокина, како на локалном нивоу, тако и у системској циркулацији (87,88). Поједини подаци показују да резистин снижава инсулин стимулисано преузимиње глукозе у скелетним мишићима (89). Постоји све више доказа да инсулинска резистенција у јетри, мишићима и масном ткиву није само повезана са великим бројем проинфламаторних цитокина (и релативним недостатком антиинфламаторног цитокина адипонектина), већ да је директан резултат овог стања (29, 90). Међутим, остаје нејасно у којој је мери инсулинска резистенција повезана са садржајем макрофага у масном ткиву паракрина, а колико ендокрина.

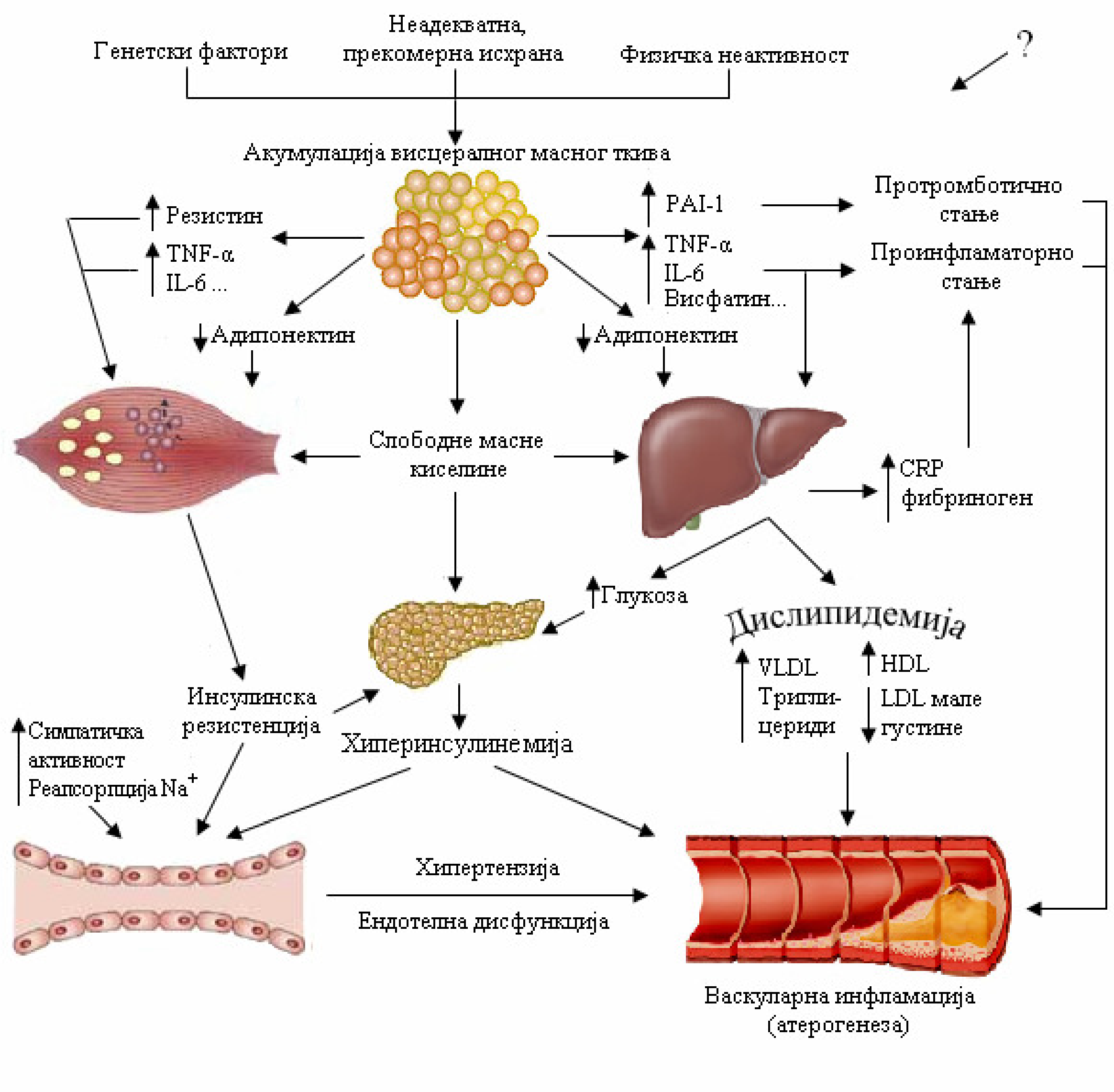
1.5.7. Адипоцитокини

Адипонектин, анти-инфламаторни цитокин који производе адипоцити, повећава осетљивост на инсулин и инхибира многе кораке инфламаторног процеса (91). У јетри, он инхибира експресију глуконеогених ензима јетре и стопу производње ендогене глукозе (92), у мишићима повећава транспорт глукозе, док и у јетри и скелетним мишићима повећава оксидацију масних киселина активацијом AMP-киназе и индукцијом пероксизом пролифератор-активираног рецептора α (PPAR-α) (88,93). Утврђено је да код пацијената са метаболичким синдромом постоји смањена концентрација адипонектина, адипоцитокина који се иначе сматра протектором развоја дијабетес мелитуса типа 2 (94). Такође, са смањеном количином адипонектина, оксидација липида је редукована (88). Релативни допринос недостатка у овом односу цитокина према великом броју проинфламаторних цитокина остаје нејасан.

Такође, сматра се да ниски нивои адипонектина корелирају са порастом ризика за развој кардиоваскуларних болести (инфарктом миокарда (95) и прогресијом коронарне болести срца (96)). Интересантно је да је и концентрација адипонектина у плазми обрнуто пропорционална ИТМ-у, обиму струка односно абдоминалној гојазности (97), што додатно иде у прилог корелације ниских концентрација поменутог анти-инфламаторног цитокина и развоја метаболичког синдрома.

Новији подаци указују на значајно место новооткривеног адипоцитокина висфатина у патогенези метаболичког синдрома, за који се сматра да испољава инсулин имитирајуће ефекте али и да такође може да допринесе развоју инфламаторних процеса активирањем продукције цитокина и активације нуклеарног фактора kappa B (NF-κB) док, са друге стране, његова секреција није обрнуто регулисана одговором на проинфламаторне цитокине (98).

Фигура 1. Патогенетски аспекти метаболичког синдрома



1.6. Остали видови испољавања метаболичког синдрома

Инсулинску резистенцију прате многе друге промене које нису обухваћене дијагностичким критеријумима везаним за метаболички синдром. Повећање аполипопротеина Б и Ц-III, мокраћне киселине, протромботских фактора (фибриноген, инхибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1)), серумског вискозитета, асиметричног диметиларгинина, хомоцистеина, ретинол-везујућег протеина 4, броја леукоцита, затим присуство микроалбуминурије, неалкохолног масног обољења јетре односно неалкохолног стеатохепатитиса, присуство опструктивне апнеје током спавања као и полицистичних јајника такође су удружени са инсулинском резистенцијом. Повећање аполипопротеина Б и Ц-III (99) односно развој неалкохолног стеатохепатитиса (100) повезани су са ефектима масних киселина на VLDL продукцију од стране јетре. Хиперурикемија потиче од грешака у деловању инсулина на бубрежну тубуларну реапсорпцију мокраћне киселине (101), док је повећање асиметричног диметиларгинина, ендогеног инхибитора азот-моноксид синтазе повезано са развојем ендотелне дисфункције (82). Ретинол-везујући протеин 4 секретују адипоцити, а утврђено је да његов раст корелира са порастом серумске концентрације триглицерида, артеријске тензије и обима струка (102). Микроалбуминурија се може сматрати проширеним обликом (формом) ендотелне патофизиологије развијене у оквиру инсулинске резистенције (103). Листа придружених обољења се сваким даном све више повећава, тако да се актуелно може говорити и о утицају овог синдрома на појаву неких облика малигних обољења, депресије односно смањења прага осетљивости на стрес и слично (104,105).

1.7. Стања/компоненте које се доводе у везу са метаболичким синдромом

Иако улога појединих компоненти као могућих саставних елемената метаболичког синдрома није евалуирана епидемиолошким и интервентним студијама, новији подаци указују на могућност да, поред традиционално прихваћених компоненти синдрома, баш они можда представљају карику која недостаје како би се комплексна патофизиолошка композиција метаболичког синдрома у потпуности сагледала.

1.7.1. Хронични стрес: поремећај регулације осе хипоталамус-хипофиза-надбубрег/аутономног нервног система

Хронична хиперсекреција стрес медијатора као што је кортизол, код особа са генетском предиспозицијом у карактеристичном животном окружењу може да доведе до акумулације висцералне масти (106). Сматра се да хиперкортизолизам директно изазива инсулинску резистенцију у периферним „target“ ткивима пропорционално у односу на сам ниво глукокортикоида, а делимично у зависности од осетљивости ткива на њих (107). Поменуте хормоналне промене могу да доведу до реактивне хиперсекреције инсулина, повећања висцералне гојазности и саркопеније, односно до дислипидемије, хипертензије и дијабетес мелитуса тип 2 (108). Стресом индукована хиперпродукција IL-6 и масним ткивом генерисана инфламаторна хиперцитокинемија, уз хиперкортизолизам, доприносе повећању производње реактаната акутне фазе и хиперкоагулације крви, могућим компонентама метаболичког синдрома (109).

Поједина истраживања указују на могућу повезаност висцералне масти/ инсулинске резистенције, инфламаторних цитокина, хормона стреса и апнеје у сну

(110,111). Прецизније, висцерална гојазност/инсулинска резистенција сматрају се главним предводником развоја апнеје у сну, која, са друге стране, може да убрза поменуте метаболичке абнормалности, вероватно прогресивним подизањем хормона стреса и цитокина као што су норадреналин, кортизол, IL-6 и TNF-α. (112).

1.7.2. Оксидативни стрес

У савременој литератури могу се пронаћи подаци који указују на то да оксидативни стрес игра важну улогу у патофизиологији метаболичког синдрома, хипертензије и дијабетес мелитуса типа 2 (113). Повећана продукција реактивних кисеоничних врста у бројним ткивима, укључујући и скелетне мишиће и кардиоваскуларна ткива, повезана је (између осталог) и са активацијом ренин-ангиотензин-алдостерон система (РААС) (114,115). Утврђено је да раст вредности ангиотензина II може изазвати инсулинску резистенцију продукцијом реактивних кисеоничних врста у различитим ткивима, укључујући и васкуларне глатке мишиће и скелетне мишиће код пацијената са метаболичким синдромом (114,116). Осим тога, доказано је да се употребом антагониста ангиотензин II тип 1 рецептора ефикасно може ублажити акумулација липида у јетри (117,118).

У условима нормалног целуларног функционисања, функција ендоплазматског ретикулума (ЕР) базира се на синтези различитих материја и њиховом транспорту кроз ћелију. Материје које су створене/ускладиштене у ендоплазматском ретикулуму (липиди, протеини и друге) пакују се у мале везикуле, назване транспортне везикуле, и оне се одвајају од ЕР-а и крећу до свог циља, других органела или ћелијске мембране, где се, или у њу уграђују или избацују у ванћелијску средину. Међутим, када количина хранљивих материја значајно порасте и достигне патолошки ниво, у ендоплазматском ретикулуму се активира посебан протеински одговор за који се сматра да заузима значајно место на листи узрочника у развоју инсулинске резистенције и дисфункције адипоцита у метаболичком синдрому (119). Утврђено је да пролонгирана активација поменутог одговора доводи до генерисања оксидативног стреса који узрокује токсичну акумулацију реактивних кисеоничних врста унутар ћелије, али и повећаног стварања проинфламаторних молекула као што су IL-6 и TNF-α. (119). Оксидативни стрес, као последица нагомиланих масти, сматра се значајном кариком у развоју метаболичког синдрома посредством и дисрегулације адипоцитокина (113).

1.7.3. Микро рибонуклеинске киселине

Сматра се да микро рибонуклеинске киселине (miRNAs) остварују значајне регулаторне улоге у различитим биолошким процесима који обухватају диференцијацију адипоцита, метаболичке интеграције, инсулинску резистенцију и регулацију апетита (120). Мада прецизан механизам деловања још увек остаје недовољно разјашњен, miRNAs остварују регулацију експресије ћелијских гена на транскрипционом или пост-транскрипционом нивоу, потискујући транслацију протеина-кодирајућих гена (121). Свакако, даља истраживања су потребна како би се утврдила тачна позиција микро рибонуклеинских киселина у домену метаболичког синдрома.

1.8. Алтернатива синдрому инсулинске резистенције - концепт резистенције на лептин

Упркос знатној количини доказа који поткрепљују идеју да метаболички синдром представља синдром инсулинске резистенције, квантификација деловања инсулина *in vivo* није увек довољно јако повезана са присуством синдрома (122). Алтернативни концепт, који је предложио Unger како би објаснио метаболички синдром, представља лептинска резистенција (123). Уопште узев, услови под којима су лептинска дефицијенција и резистенција присутне повезани су са акумулацијом триглицерида у неадипозним органима (на пример јетри, мишићима, острвцима) (123). Ова патофизиологија би могла да буде у вези са тим да лептин не учествује у негативној регулацији стерол регулаторног елемента 1ц (124), односно немогућности лептина да активира АМР-киназу у мишићима. (125). Поред тога, чини се да лептин смањује лучење инсулина (126), међутим, постоје ставови и да би лептинска резистенција могла да има везе са хиперинсулинемијом која се појављује у условима метаболичког синдрома, односно развојем дијабетес мелитуса типа 2 (127).

1.9. Терапијски приступ метаболичком синдрому код деце и адолесцената

Мада званичне смернице и водичи везани за терапију метаболичког синдрома код деце нису дефинисани, у литератури се могу пронаћи различити модалитети препорука које се односе на компонентни терапијски приступ синдрому.

1.9.1. Нефармаколошке мере

Централно место у лечењу гојазности, хипертензије и резистенције на инсулин код деце представља регулација енергетске равнотеже у склопу промене начина исхране, повећања физичке активности и избегавања „седелачких“ активности (128,129). Обзиром да у данашње време школска деца и адолесценти углавном базирају исхрану на нередовним оброцима, ограниченом избору намирница, великом уносу угљених хидрата и заслађених напитака, основна препорука везана за исхрану треба да се заснива на потреби редовног узимања оброка, уносу хране с високим садржајем протеина и влакнастих материја и редукцији конзумирања заслађених напитака. Саветује се повећан унос воћа и поврћа, интегралног, ражаног и црног хлеба или бројних замена за хлеб: житарице целог зрна (кувана пшеница, кукуруз), махунастог поврћа, качамака, овсених и јечмених пахуљица, интегралног пиринча, употреба маслиновог уља, затим рибе, пилетине и ћуретине. Конзумирање црвеног меса треба ограничити на једном до два пута недељно. Подаци показују да промена начина живота и одржавање нормалне тежине у детињству може да смањи ризик од развоја метаболичког синдрома, типа 2 дијабетеса и кардиоваскуларних болести у каснијем, одраслом добу (130).

Да физичка неактивност такође заузима значајно место у развоју метаболичког синдрома, потврђују подаци из бројних студија који указују на позитиван утицај вежбања на степен инсулинске сензитивности код деце (131), као и регулацију крвног притиска (132). Такође, Ribeiro и сарадници, су сходно резултатима студије на узорку од 1500 учесника узраста од 8 до15 година указали на удруженост смањене физичке активности код деце и омладине и веће учесталости постојања фактора ризика за настанак метаболичког синдрома као што су висок крвни притисак и хиперхолестеролемија (133). Општа препорука је, дакле, да се претерано гледање телевизије и рад на рачунару ограничи и уведе редовна физичка активност (ходање, трчање, вожња бицикла, пливање и слично). Редовна, свакодневна физичка активност која интензивно ангажује веће групе скелетних мишића у трајању од најмање 30 минута представља добар почетак за све младе гојазне особе, уколико их у томе не спречава нека друга болест.

1.9.2. Избор фармаколошке терапије

У случају да предузете препоручене иницијалне мере нису терапијски делотворне, неопходно је интревенисати са фармаколошког аспекта.

1.9.2.1. Гојазност

Орлистат је инхибитор панкреасне и гастроинтестиналне липазе који смањује ресорпцију масти из унете хране у просеку за 30%. Chanoine и сарадници су показали да примењен са храном у комбинацији са дијетом и адекватном физичком активношћу значајно доприноси редукцији и регулацији телесне тежине код адолесцената у односу на плацебо (134). Поред пролазних гастроинтестиналних поремећаја, орлистат успорава ресорпцију липосолубилних витамина, због чега се препоручује мултивитаминска суплементарна терапија два сата пре или после примене орлистата (135). Food and Drug Administration одобрила је примену овог медикамента у терапији гојазности код адолесцената старијих од 12 година.

Силбутрамин инхибира поновно преузимање норадреналина и серотонина на нивоу пресинаптичких неурона, чиме потенцира централни анорексични ефекат оба трансмитера и редукује унос хране. Мада су поједине студије указале на терапијски учинак у смислу редукције телесне тежине (136) и упркос одобрењу за примену код адолесцената старијих од 16 година, силбутрамин је генерално повучен из употребе у многим земљама широм света обзиром да његова примена доводи до појаве значајног пораста крвног притиска и пулса.

Метформин је орални антидијабетик из групе бигванида веома често коришћен у терапији дијабетес мелитуса тип 2 код адолесцената. Сходно резултатима одређених студија (137,138) утврђено је да метформин остварује значајно позитиван терапијски ефекат у смислу редукције телесне тежине. Сам механизам још увек је недовољно разјашњен, али се сматра да своју делотворност у том смислу може остварити директним анорексичним деловањем или мање вероватно, индиректним путем, стимулацијом лучења глукагону сличног пептида 1 (139). Уобичајене нуспојаве примене метформина везане су за дигестивни тракт, тако да се могу појавити мучнина и повраћање, осећај надутости, уколико се примењују велике дозе, а забележени су и случајеви недостатка витамина $Б_{12}$ (140). Метформин се, уопште, сматра добрим избором за гојазне особе.

Фентемин и фенилпропаноламин остварују снажан потенцијал у смањењу телесне тежине, међутим изражена адренергичка нежељена дејства ограничавају ширу примену ових лекова. Такође, нема јасних доказа о дугорочној безбедној примени код деце и адолесцената (140). Интересантно је поменути да је у појединим студијама запажено да примена антиконвулзива топирамата код деце и одраслих корелира са значајном редукцијом телесне тежине (141). Сходно ограниченом извору података, неопходна је даља евалуација потенцијалног утицаја наведеног медикамента на телесну тежину.

1.9.2.2. Дислипидемија

Како је већ наглашено, драматичан раст преваленције гојазности у дечијем добу као и метаболичког синдрома доводи до раста учесталости кардиоваскуларних болести у каснијем одраслом добу. Поменута узрочно-последична удруженост потенцијално је везана за постојање дислипидемије. Наиме, високе вредности укупног серумског холестерола и LDL-а у високој мери и високе вредности триглицерида и ниске вредности HDL-а у мањој, удружене су са растом ризика развоја коронарне срчане болести (142). Здравствени проблем додатно погоршавају подаци који показују да се ниво липида, првенствено LDL-а „преноси“ из детињства у одрасло доба (143).

Фармакотерапија дислипидемије се препоручује код деце старије од 10 година и то у случајевима када су и након адекватно спроведених иницијалних препорука везаних за промену начина живота и исхране (дијета), вредности LDL-а остале изнад 190 mg/dl код деце без ризика за развој кардиоваскуларне болести, односно веће од 160 mg/dl код оних код којих тај ризик постоји (140). Оптималне вредности LDL-а којима треба тежити су мање од 130 mg/dl, односно мање од 100 mg/dl код деце са дијабетесом (144).

Холестирамин и холестипол су некада били лекови избора код педијатријских пацијената са фамилијарном хиперхолестеролемијом. Међутим, обзиром на њихов скроман утицај на снижење вредности липида (145), остали липид-редукујући лекови су преузели ту водећу функцију. Статини (инхибитори HMG-CoA редуктазе) смањују концентрацију LDL-холестерола углавном повећањем активности хепатичних LDL-рецептора (146). Показали су се веома ефикасним и сигурним избором у терапији фамилијарне хиперхолестеролемије код деце и адолесцената узраста 8-18 година (147). Студије су показале да статини доводе до снижења LDL-а и до 30-40%, а скромније и до редукције триглицерида у плазми, уз елевацију вредности HDL-а (147,148). Од осталих дејстава статина, издвајају се побољшање ендотелне функције, смањење васкуларне инфламације, смањење агрегабилности тромбоцита, антитромботичко деловање, појачање фибринолизе, повећање синтетичке активности остеобласта, имуносупресија и друга. Симвастатин и правастатин се добро подносе код деце старије од 8 година у дози до 40 mg/24h, а аторвастатин и ловастатин у дозама до 20 mg дневно. Препорука је када постоје индикације за увођење статина, терапију започети са најнижим дозама, а потом кориговати у складу са вредностима LDL-а и евентуалним нуспојавама. Нежељена дејства обухватају гастроинтестиналне сметње, миалгију, повећање плазматских концентрација ензима јетре, несаницу, осип и рабдомиолизу (140).

Алтернативни лек који редукцијом абсорпције холестерола у цревима доводи до снижења вредности LDL-а је езетимиб. У дневној дози од 10 mg, примењен као монотерапија, редукује ниво LDL-а од 15-20% уз минималан утицај на степен редукције триглицерида и HDL-а (149). Поједине студије су показале да се додавањем езетимиба статинима постиже додатна редукција LDL концентрације од 25,8% у поређењу са редукцијом од 2,7% постигнутом при додатној примени плацеба (150). Мада је његова употреба одобрена код деце са хиперхолестеролемијом старије од 10 година, потребна су детаљнија истраживања о дугорочној ефикасности и безбедности његове примене (140).

Фибрати (гемфиброзил, фенофибрат) су примарно индиковани код болесника са метаболичким синдромом којим доминира хипертриглицеридемија често праћена сниженим концентрацијама HDL-холестерола (146). Фармаколошка дејства фибрата се базирају на везивању и стимулацији пероксизом пролифератор-активираног рецептора α (PPAR-α), нуклеарног фактора транскрипције који контролише експресију гена учесника у регулацији метаболизма триглицерида и доводи до смањене синтезе масних киселина и триглицеридима богатим липопротеина и повећава синтезу аполипопротеина А1 и липопротеин липазе, поспешујући тако продукцију HDL-а (146). Смањују стварање VLDL честица у јетри и повећавају преузимање LDL честица од стране јетре. Додатно, фибрати смањују ниво фибриногена у плазми, побољшавају толеранцију глукозе и смањују инфламацију васкуларних глатких мишића. Добро се подносе, могу изазвати блаже гастроинтестиналне тегобе, а ретко је могућа и појава миозитиса. Мада терапијски приступ фибратима обећава, неопходна су даља истраживања која би у потпуности потврдила ефикасност и безбедност њихове примене у дечјем и адолесцентном узрасту.

У редукцији високих концентрација триглицерида, значајан терапијски ефекат постижу и рибље уље и омега 3 масне киселине, за које је потврђено да код одраслих могу да снизе вредности триглицерида и до 50% (140).

1.9.2.3. Хипертензија

Повишен крвни притисак такође је пратилац пораста гојазности у детињству. Мада постоје ставови о позитивном утицају смањења телесне тежине на снижење артеријског крвног притиска код гојазне деце, нема јасних доказа о дугорочној користи губитка телесне масе на одрживост регулације крвног притиска. Када постоје индикације за увођење антихипертензива, терапију треба започети једним леком из ове групе у најмањој терапијски ефикасној препорученој дози. Антихипертензиви који се могу користити код деце су припадници групе ACE инхибитора, блокатора рецептора ангиотензина II, бета блокатора, блокатора калцијумских канала и диуретика (151).

Одређене групе антихипертензива имају предност код деце која поред хипертензије истовремено болују и од одређених других болести. Тако на пример, ACE инхибитори и антагонисти ангиотензинских рецептора су антихипертензиви избора код деце која болују од дијабетеса и микроалбуминурије, док се бета блокаторима или блокаторима калцијумских канала даје предност код хипертензивне деце са мигреном (151). Постоје бројне студије које су указале на терапијску ефикасност у регулацији тензије новијих класа лекова као што су антагонисти рецептора за ендотелин, ренин инхибитори и инхибитори вазопептидазе код одраслих, међутим њихову евентуалну ефикасност и безбедност примене код деце треба подробније утврдити (152).

1.9.2.4. Поремећај толеранције на глукозу

Са фармаколошког аспекта, примена метформина и тиазолидиндиона показала је позитивне ефекте у регулисању високих вредности нивоа шећера у крви и инсулинске резистенције (137,153). Метформин снижава хепатичну продукцију глукозе и инхибира гликогенолизу (154). Сматра се да терапија метформином код одраслих пацијената са „предијабетесом“ спречава и одлаже развој дијабетеса (155). Његова примена је одобрена код деце старије од 10 година (156), мада нема прецизних водича за примену метформина код пацијената без знакова јасно развијеног дијабетеса.

Тиазолидиндиони (росиглитазон и пиоглитазон) дејства испољавају кроз селективну активацију PPAR-γ (157). Метаболичка дејства се манифестују повећањем периферне осетљивости на инсулин, смањењем лучења инсулина, смањењем концентрације триглицерида и вредности LDL-холестерола у плазми, као и повећањем концентрације HDL-холестерола (158). За разлику од метформина, примена тиазолидиндиона је удружена са растом телесне масе (159). Ови лекови се добро подносе, а у ретким случајевима од нуспојава запажене су и блага анемија, едеми или повећање нивоа јетрених ензима у крви. Међутим, новији подаци указују на удруженост примене росиглитазона код одраслих са кардиоваскуларним нежељеним ефектима (порастом ризика за развој инфаркта миокарда) (160).

1.9.2.5. Проинфламаторно стање

Ово стање се може утврдити повишеним нивоом цитокина (на пример TNF-α и IL-6) као и реактаната акутне фазе (Ц-реактивног протеина и фибриногена). Постоји општи став да су повећане концентрације Ц-реактивног протеина показатељ проинфламаторног стања, али и да су у корелацији са повећаним ризиком како од развоја кардиоваскуларне болести, тако и развоја дијабетеса (161). Терапијске промене начина живота, посебно смањење тежине, смањиће концентрације овог цитокина и на тај начин могу ублажити основно инфламаторно стање (162).

Не постоје посебни антиинфламаторни лекови којима би се лечило проинфламаторно стање. Међутим, пријављено је да неки лекови коришћени за лечење других метаболичких фактора ризика код одраслих - статини, фибрати и глитазони смањују концентрације Ц-реактивног протеина (163). Ови лекови, међутим, не могу се посебно препоручити за смањивање проинфламаторног стања независно од других фактора ризика, а нове контролисане студије су неопходне како би се код деце и адолесцената подробније испитала рационалност и безбедност примене лекова у ове сврхе.

2. ЦИЉЕВИ РАДА

- Утврдити факторе ризика који су у корелацији са развојем метаболичког синдрома код деце и адолесцената
- Анализирати вредности појединих хематолошких, биохемијских и ендокринолошких маркера као и ултрасонографских и функционалних параметара структурног/хемодинамског стања „target“ органа код припадника педијатријске популације са метаболичким синдромом односно гојазне деце и деце која су прекомерно ухрањена
- Евалуирати повезаност повишених вредности Ц реактивног протеина и метаболичког синдрома односно гојазности код деце и адолесцената
- Утврдити, анализирати, а потом и компарирати вредности гликемија и инсулинемија током оралног теста толеранције глукозе, односно израчунати и упоредити карактеристичне хомеостатске индексе инсулинске сензитивности - HOMA и QUICKI код пацијената из праћених, алтернативних група
- Утврдити корелацију развоја депресивности и метаболичког синдрома код деце и адолесцената

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД ИСТРАЖИВАЊА

3.1. Врста студије и популација која се истраживала

Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона студија типа случај-контрола („case/control study“) у коме су учествовали пацијенти педијатријске популације са гојазношћу/метаболичким синдромом, болнички лечени у периоду од јануара 2008. до јануара 2012. године на Ендокринолошком одсеку Клинике за педијатрију Клиничког центра Крагујевац. Дијагностички и терапијски приступ метаболичком синдрому у болничким условима био је спроведен независно од ове студије, према важећим болничким протоколима и актуелним водичима добре праксе везаним за централну тематику овог истраживања. Подаци су се прикупљали проспективно, али и анализирали делом ретроспективно, из историја болести пацијената. Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац (одлука број 01/9028 од 01.09.2011. године).

3.2. Узорковање

Групу случајева чинили су пацијенти старосне доби од 6-18 година са дијагностикованим метаболичким синдромом по International Diabetes Federation (IDF) критеријумима. Регистроване су све варијабле и сви фактори ризика потенцијално значајни за његов развој. Контролну групу чинило је двоструко више пацијената који су задовољавали императивни критеријум по поменутој категоризацији - гојазност, а имају сличне одређене карактеристике са пацијентима из друге, истраживачке групе (истог су пола, приближне старости, коморбидитета).

У истраживању су учествовали пацијенти који су испуњавали следеће критеријуме за укључивање: (1) постављена дијагноза гојазности (≥90. перцентила) (164), односно метаболичког синдрома сходно актуелној IDF категоризацији критеријума јасног дефинисања, (2) потписан формулар информисаног пристанка. Критеријуми за искључивање пацијента из клиничког испитивања били су: (1) пацијенти старији од 18 година, (2) гојазност ≤90. перцентила, дефинисана на основу обима струка, (3) акутна инфекција, (4) повреда протокола студије.

3.3. Варијабле/фактори ризика који су се пратили у истраживању

- Основне карактеристике пацијента и клинички параметри/знаци на пријему – животна доб, пол, придружене болести, обим струка, телесна маса, телесна висина, индекс телесне масе (ИТМ), артеријски крвни притисак, пулс, присуство/одсуство акантозе (Acanthosis nigricans)
- Основни хематолошки и биохемијски профил - комплетна крвна слика, уреа, креатинин, мокраћна киселина, алкална фосфатаза, директни билирубин, укупни билирубин, јоноград (K^+, Na^+, Mg^{++}), Ц-реактивни протеин, липидограм (холестерол, HDL, LDL, триглицериди), ALT, AST, GGT, HbA1c
- Вредности гликемије наште, а затим и 120 минута након узимања прописане количине глукозе (1.75 g глукозе/kg телесне масе (p50), максимално 75 g, СЗО), односно вредности инсулинемије наште и након 120 минута (Орални тест толеранције глукозе са инсулинемијама)
- Вредности нивоа кортизола у крви у 8 и 16 часова
- Диуреза, клиренс креатинина, протеинурија, микроалбуминурија, вредност укупног креатинина, у склопу квантитативне анализе урина (24-часовни урин).
- Вредности FT4, FT3, TSH у склопу процене функције карактеристичних ендокриних жлезда
- Електрокардиографски запис
- Карактеристични ултрасонографски параметри морфолошког/хемодинамског стања срца, јетре и бубрега
- Стање очног дна
- Хомеостатски индекси инсулинске сензитивности: HOMA и QUICKI
- Степен депресивности – утврђиван је, односно процењиван применом Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children (CES-DC)
- **Варијабле које се односе на родитеље и утврђују анкетирањем родитеља**
    - Основне карактеристике оба родитеља - телесна маса, телесна висина, ИТМ
    - Трудноћа мајке - контролисана, одржавана, лекови у трудноћи, пушење, специфична обољења (гестацијски дијабетес, хипертензија индукована трудноћом или слично)
    - Значајан коморбидитет - утврђивање постојања хроничних болести код дететових родитеља и у ужој породици

  - Подручје у ком породица живи (село или град), социоекономски услови живота
  - Степен образовања родитеља
  - Редослед рађања деце у породици
  - Начин исхране у породици - врста хране, редовност исхране, количина оброка
  - Пушење - активно (количина)/пасивно
  - Физичка активност/седелачки начин живота
  - Постојање стресогеног догађаја у породици - развод, губитак блиске особе, губитак посла, промена места боравка...
  - Став породице према гојазности
- **Варијабле које се односе на дете и утвђују се анкетирањем родитеља/детета**
  - Перинатални подаци - телесна маса на рођењу, APGAR score, претерминско /рочно/ пренешено новорођенче)
  - Начин исхране у првим месецима живота (мајчино/адаптирано млеко), дужина дојења
  - Физичка активност /седелачки начин живота
  - Значајан коморбидитет детета - утврђивање постојања хроничних болести
  - Значајна комедикација код детета - индикована хронична медикаментозна терапија, трајање терапије.
  - Исхрана - врста хране, обимност и редовност исхране
  - Успех детета у школи - одличан, врло добар, добар, довољан, недовољан
  - Пушење - активно (количина)/пасивно

Болесницима из обе пређене групе био је урађен клинички преглед при пријему на лечење у болницу. Хематолошке, биохемијске и ендокринолошке анализе рађене су у Служби за лабораторијску дијагностику односно Одељењу за „*in vitro*“ дијагностику Центра за нуклеарну медицину Клиничког центра Крагујевац, док су се остале компоненте клиничког истраживања спроводиле на Клиници за педијатрију Клиничког центра Крагујевац, у складу са важећим болничким протоколима. Сви параметри који су се пратили током студије код обе групе испитаника детаљно су анализирани и упоређивани.

HOMA индекс (Homeostasis Model Assessment) израчунат је по формули коју су предложили Matthews и сарадници (16): HOMA=(Gly0(mmol/l)xIns0(μIU/ml))/22.5. Са друге стране, индекс QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) базиран је на логаритамској трансформацији по моделу: QUICKI=1/log(Ins0(μIU/ml))+log(Gly0(mg/dl)) (165).

У израчунавању вредности поменутог индекса коришћена је конверзија јединица гликемије mmol/l у вредности mg/dl по математичкој формули: mg/dl=mmol/lx18.0182.

3.4. Снага студије и величина узорка

Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за двосмерно тестирање нулте хипотезе t-тестом и минималне разлике у ИТМ једног од родитеља од 0.6 kg/m^2 уз стандардну девијацију мерења ИТМ од 1 kg/m^2. Групе су формиране као два пута већи број контрола у односу на случајеве. Полазећи од ових параметара, на основу програма G-power 3.1.2, утврђено је да је било потребно укупно укључити 84 пацијената у обе групе (28 пацијената - група случајева односно 56 пацијената - контролна група).

3.5. Статистичке методе обраде добијених резултата у истраживању

Прикупљени подаци су адекватно били унети у компјутерску базу података, а потом су обрађени методама дескриптивне статистике, уз коришћење мера централне тенденције и стандардне девијације за континуиране варијабле и релативне фреквенце за категоричке варијабле. За континуиране варијабле, значајност разлика у случајевима нормалне дистрибуције података тестирана је параметријским Студентовим t тестом, док је у случајевима неправилне дистрибуције података коришћен непараметријски Mann-Whitney U тест (нормалност расподеле праћене варијабле тестирана је помоћу Kolmogorov–Smirnov-љевог теста). За категоричке варијабле, у процени значајности разлике коришћен је Pearson-ов χ^2 тест. Разлика у компарираним подацима сматрала се статистички значајном уколико је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ($p<0.05$). Уз помоћ бинарне логистичке регресије процењен је степен повезаности (јачина везе) предикторских независних варијабли и праћеног исхода (изражен у вредностима односа шанси (Odds Ratio - OR) са 95% интервалом поверења (95% CI)). За прорачун и обраду података коришћен је SPSS-19 статистички софтвер за Windows. Резултати су приказани табеларно и графички.

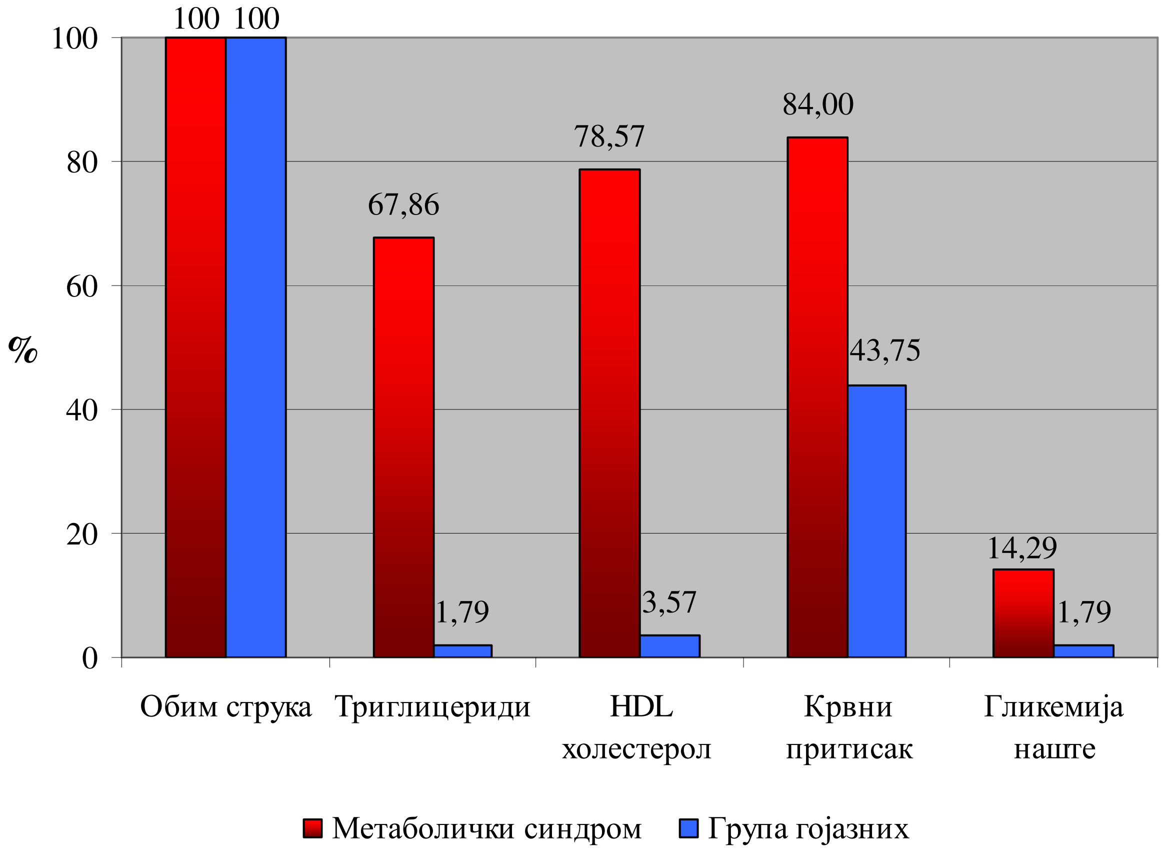
4. РЕЗУЛТАТИ

Сходно разумљивијем и јаснијем приказу, а потом и дискусији добијених резултата, поред групе деце и адолесцената која ће бити означена као „Група гојазних“, испитивана група са дијагностикованим метаболичким синдромом према International Diabetes Federation (IDF) критеријумима биће означена по имену дијагностикованог обољења.

4.1. Заступљеност критеријума за постављање дијагнозе метаболичког синдрома

Појединачна заступљеност IDF критеријума за постављање дијагнозе метаболичког синдрома код припадника студијске групе са развијеним метаболичким синдромом односно, код деце и адолесцената из контролне групе, чији је императив био да искључиво задовоље дијагностичке услове за постојање гојазности, приказана је на графику 1. Код свих учесника у истраживању (обе групе), абдоминална гојазност (OC ≥90 перцентила) била је у потпуности присутна (100%). Даљом анализом учесталости присуства компоненти наведеног синдрома, код припадника испитиване групе са метаболичким синдромом утврђено је да су по процентуалном утицају, након поменутог базичног критеријума, најзаступљенији били повишени крвни притисак (84%), а потом, карактеристично снижене вредности HDL холестерола (78.57%), односно повишене вредности триглицерида (67.86%). Повишене вредности гликемије наште биле су најређе идентификована саставна компонента метаболичког синдрома (14.29%). Информативно је графички приказана и учесталост поменутих критеријума и код припадника контролне групе, при чему је она у случају повишене тензије износила 43.75%, у погледу снижених вредности HDL холестерола 3.57%, повишених вредности триглицерида 1.79%, односно повишених вредности гликемије наште 1.79%.

График 1. Заступљеност појединих критеријума за постављање дијагнозе метаболичког синдрома код учесника у истраживању са метаболичким синдромом односно гојазне деце и адолесцената



4.2. Основне карактеристике пацијената, клинички параметри/знаци

Старосна доб, пол, висина, тежина, ИТМ, обим струка, систолни и дијастолни притисак, пулс деце и утврђено постојање Acanthosis nigricans-а код припадника испитиване групе са метаболичким синдромом и контролне групе гојазних приказани су у табели 2.

Студентовим t тестом, утврђено је да између групе са развијеним метаболичким синдромом и групе гојазне деце и адолесцената није постојала статистички значајна разлика у погледу старосне доби (t=1.678, p=0.097). Применом χ^2 теста, није утврђена статистички значајна разлика по полу између анализираних група (χ^2=0.096, p=0.757). Сигнификантна значајност између праћених група постојала је у вредностима телесне масе, што је установљено применом Студентовог t теста (t=2.019, p=0.047), док је, пак, истим сатистичким приступом утврђен изостанак значајније разлике у погледу телесне висине ($t=1.343$, $p=0.183$) и ИТМ ($t=1.865$, $p=0.066$). Детаљном анализом измерених вредности обима струка, систолног крвног притиска и дијастолног крвног притиска, Студентовим t тестом евидентирано је да су између испитиваних група постојале статистички значајне разлике ($t=2.171$, $p=0.033$; $t=2.293$, $p=0.024$; односно $t=2.009$, $p=0.048$), што пак, није установљено поређењем вредности пулса ($t=1.784$; $p=0.078$). Компарацијом праћених група, утврђена је статистички значајна разлика у погледу учесталости Acanthosis nigricans χ^2 тестом ($\chi^2=7.566$, $p=0.006$).

Табела 2. Основне карактеристике пацијената и клинички валидни параметри/знаци

Параметар/знак	**Метаболички синдром (n=28)**	**Група гојазних (n=56)**	**Сигнификантност нулте хипотезе**
Старосна доб (године)	12.93±1.96	12.12±2.16	p=0.097[a]
Пол (Ж/М) (n,%)	16 (57.1%) / 12 (42.9%)	30 (53.6%)/ 26 (46.6%)	p=0.757[b]
Тежина (kg)	84.29±21.85	76.34±14.03	**p=0.047[a]**
Висина (cm)	161.57±13.62	157.66±12.04	p=0.183[a]
ИТМ (kg/m^2)	31.77±4.93	30.14±3.06	p=0.066[a]
Обим струка (cm)	95.46±9.58	91.04±8.41	**p=0.033[a]**
Систолни притисак (mmHg)	134.11±14.60	128.39±8.26	**p=0.024[a]**
Дијастолни притисак (mmHg)	83.57±11.21	78.84±9.63	**p=0.048[a]**
Пулс (број откуцаја у минути)	86.79±11.24	82.84±8.61	p=0.078[a]
Acanthosis nigricans (n,%)	10 (35.7%)	6 (10.7%)	**p=0.006[b]**

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (СД) односно n/учесталост
[a] Студентов t тест за независне узорке
[b] Pearson-ов χ^2 тест

4.3. Карактеристични параметри хематолошког и биохемијског профила

У разматрању, анализи и поређењу вредности хематолошког профила испитиваних група, првенствено карактеристичних компоненти комплетне крвне слике, Студентовим t тестом констатовано је да није постојала статистички значајна разлика између анализираних група у погледу вредности броја еритроцита (t=-1.282, p=0.203), сегментираних гранулоцита (t=1.607, p=0.112), лимфоцита (t=-1.208, p=0.231) и броја тромбоцита (t=1.106, p=0.272) у крви. Такође, истим статистичким приступом, између контролне групе гојазних пацијената и групе случајева са метаболичким синдромом дијагностикованим према IDF критеријумима, није утврђена статистички сигнификантна разлика у вредностима седиментације еритроцита након првог (t=1.164, p=0.248) односно другог сата (t=1.649, p=0.103). Са друге стране, установљена је статистички значајна различитост при компарацији вредности броја леукоцита у крви (t=2.011, p=0.048) код припадника из праћених група (табела 3).

Табела 3. Основни хематолошки профил

Параметар	Метаболички синдром (n=28)	Група гојазних (n=56)	Сигнификантност нулте хипотезе*
Er ($x10^{12}$/l)	4.67±0.40	4.80±0.47	p=0.203
Le ($x10^{9}$/l)	8.07±1.59	7.40±1.38	**p=0.048**
Seg (%)	62.37±10.39	58.64±9.82	p=0.112
Ly (%)	32.18±9.45	34.95±10.14	p=0.231
Tr (x 10^{9}/l)	269.61±73.79	251.14±71.26	p=0.272
SE/1h (mm/h)	8.25±3.37	7.45±2.77	p=0.248
SE/2h (mm/h)	16.46±5.28	14.43±5.36	p=0.103

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (СД)
* Студентов t тест за независне узорке

Детаљном анализом биохемијског профила обе групе испитаника (табела 4), Студентовим t тестом није утврђена статистички значајна разлика између вредности карактеристичних параметара бубрежне функције - азотних материја урее и креатинина (t=0.936, p=0.352 односно t=1.741, p=0.085) док је пак, применом истог теста евидентирана значајност у разлици у погледу вредности мокраћне киселине (t=2.043, p=0.044).

Разматрањем и компарацијом вредности алкалне фосфатазе, ензима који катализује хидролизу моноестра фосфатне киселине и алкохола није утврђена значајна разлика применом Студентовог t теста (t=-0.800, p=0.426). До сличног закључка се дошло и при поређењу вредности укупног и директног билирубина (t=-1.591, p=0.116, односно t=-0.577, p=0.566). Како је адекватним статистичким приступом утврђена неправилна дистрибуција података везаних за вредности аспартат аминотрансферазе (AST) и аланин-аминотрансфераза (ALT), применом Mann Whitney U теста, утврђен је изостанак сигнификантне разлике у вредностима AST-а (Z=-0.856, p=0.392) компарираних група, док је пак, разлика у вредностима ALT-а била статистички значајна (Z=-2.332, p=0.020). Сигнификантност у разлици између праћених група запажена је анализом утврђених вредности гликозилираног хемоглобина А1ц који се може сматрати одразом просечне вредност шећера у крви током последња три месеца, односно његове концентрације у еритроцитима, чији је век 120 дана (t=2.211, p=0.030) и гама-глутамил транспептидазе (GGT), мембранског ензима из групе пептидаза који катализује пренос хидролизом ослобођеног остатка глутаминске киселине на неку аминокиселину или пептид (t=2.073, p=0.041).

Разматрањем вредности параметара липидограма, применом Студентовог t теста установљена је значајна разлика у вредностима укупног холестерола (t=2.138, p=0.035), Low-density lipoprotein-а (LDL) (t=2.540, p=0.013) и високо статистички значајна разлика у вредностима High-density lipoprotein-а (HDL) (t=-6.505, p<0.001) односно триглицерида (t=4.980, p<0.001).

Анализом праћених, карактеристичних вредности јонограма, Студентовим t тестом није евидентирана статистички значајнија разлика између компарираних група у погледу евидентираних вредности калијума (t=-1.286, p=0.202), натријума (t=-1.198, p=0.235) и магнезијума (t=-1.835, p=0.070) у крви.

Истим статистичким приступом, утврђено је да између контролне групе гојазних пацијената и групе случајева, деце и адолесцената са метаболичким синдромом дијагностикованим према IDF критеријумима није постојала статистички значајна разлика у измереним вредностима Ц-реактивног протеина (t=1.773, p=0.080).

Табела 4. Карактеристични биохемијски профил учесника у истраживању, по групама

Параметар	Метаболички синдром (n=28)	Група гојазних (n=56)	Сигнификантност нулте хипотезе
Уреа (mmol/l)	4.50±1.22	4.26±1.06	p=0.352[a]
Креатинин (mmol/l)	69.39±18.03	62.45±16.83	p=0.085[a]
Мокраћна киселина (μmol/l)	356.32±32.70	340.98±32.30	**p=0.044[a]**
Алкална фосфатаза (U/l)	195.43±63.89	204.96±44.20	p=0.426[a]
Директни билирубин (umol/l)	1.73±0.83	1.85±0.87	p=0.566[a]
Укупни билирубин (umol/l)	13.21±3.20	14.45±3.46	p=0.116[a]
AST (u/l)	27.50±17.68	24.71±9.97	p=0.392[b]
ALT (u/l)	26.04±20.30	19.93±11.04	**p=0.020[b]**
GGT (u/l)	22.39±10.64	18.37±6.99	**p=0.041[a]**
HbA1c (%)	5.55±0.69	5.24±0.54	**p=0.030[a]**
Укупни холестерол (mmol/l)	5.02±1.43	4.54±0.66	**p=0.035[a]**
HDL (mmol/l)	0.94±0.34	1.31±0.18	**p<0.001[a]**
LDL (mmol/l)	3.33±1.25	2.78±0.74	**p=0.013[a]**
Триглицериди (mmol/l)	1.95±1.10	1.95±1.10	**p<0.001[a]**
K^+(mmol/l)	4.32±0.37	4.44±0.41	p=0.202[a]
Na^+(mmol/l)	138.59±2.82	139.48±3.32	p=0.235[a]
Mg^{++}(mmol/l)	0.74±0.19	0.80±0.11	p=0.070[a]
ЦРП (mg/l)	3.83±1.73	3.23±1.29	p=0.080[a]

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (СД)
[a] Студентов t тест за независне узорке
[b] Mann-Whitney U тест

4.4. Орални тест толеранције глукозе са инсулинемијама

Анализом резултата вредности гликемија и инсулинемија током оралног теста толеранције глукозе (Oral glucose tolerance test; OGTT), у вредностима гликемије наште применом Студентовог t теста није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група ($t=1.731$, $p=0.087$), за разлику од вредности гликемије након 120 минута када је разлика била статистички значајна ($t=2.317$, $p=0.023$). Са аспекта аналитичког статистичког приступа вредностима инсулинемија наште и у 120.-ом минуту, констатовано је да је између вредности праћених параметара у оба карактеристична термина праћења током OGTT-а постојала високо статистички сигнификантна разлика ($t=4.534$, $p<0.001$, односно $t=3.979$, $p<0.001$) (табела 5).

Применом Студентовог t теста, високо статистички значајна разлика утврђена је и поређењем хомеостатских индекса инсулинске сензитивности, HOMA ($t=4.278$, $p<0.001$) и QUICKI ($t=-4.797$, $p<0.001$), при чему је неопходно поменути да је у циљу адекватног израчунавања вредности QUICKI била неопходна конверзија мерних јединица по моделу: mg/dl = mmol/l x 18.0182 (табела 5, графици 2 и 3).

Табела 5. Вредности оралног теста толеранције глукозе са инсулинемијама

Параметар	Метаболички синдром (n=28)	Група гојазних (n=56)	Сигнификантност нулте хипотезе*
Гликемија наште (mmol/l)	4.66±0.71	4.43±0.51	p=0.087
Гликемија 120 минута (mmol/l)	6.93±1.18	6.38±0.93	**p=0.023**
Инсулинемија наште (μIU/ml)	20.28±7.02	14.95±3.77	**p<0.001**
Инсулинемија 120 минута (μIU/ml)	140.41±49.98	100.45±39.76	**p<0.001**
HOMA	4.25±1.81	2.97±0.95	**p<0.001**
QUICKI	0.312±0.013	0.327±0.014	**p<0.001**

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (СД)
* Студентов t тест за независне узорке

График 2. Вредности Homeostasis Model Assessment (HOMA) индекса, по групама

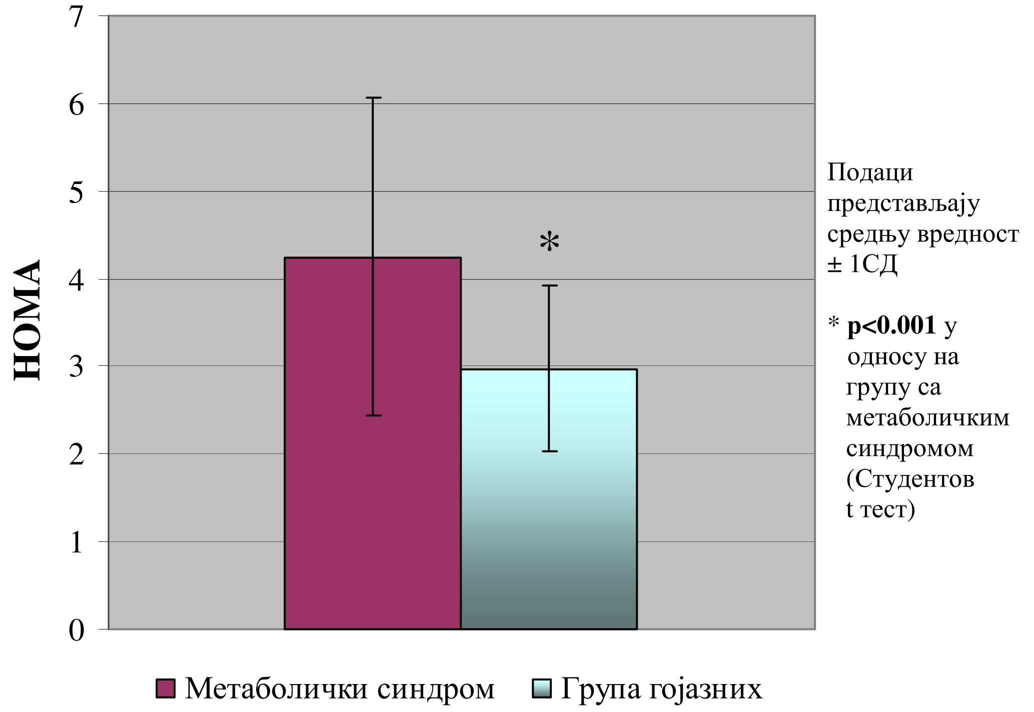
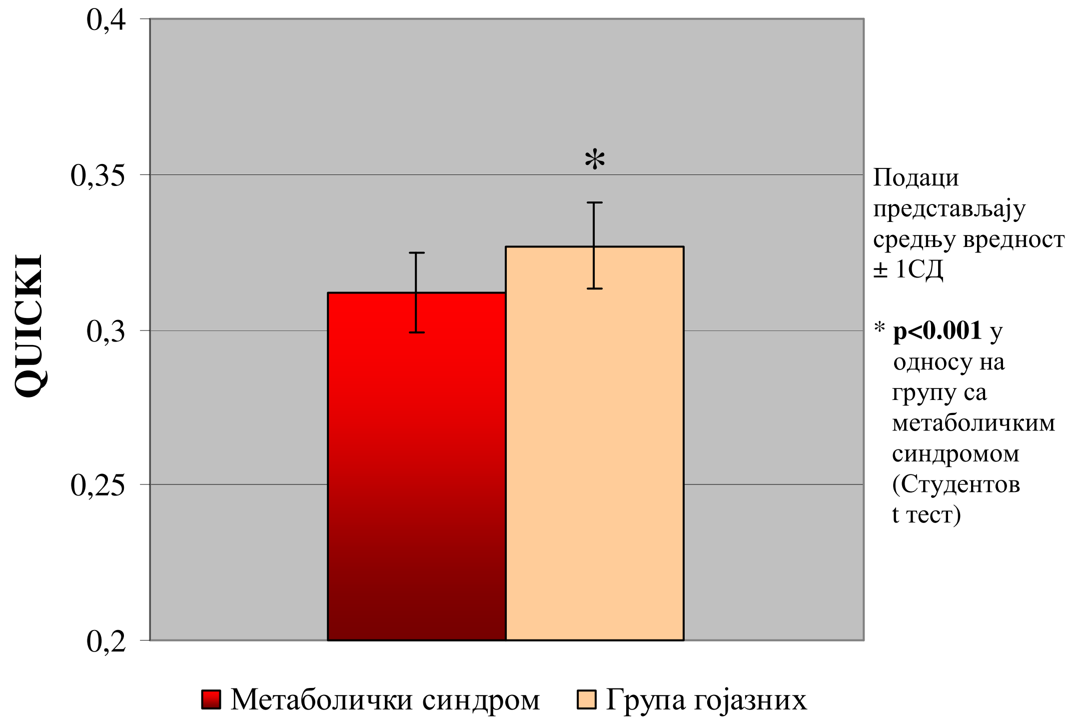


График 3. Вредности Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI), по групама



4.5. Резултати хормонских анализа

Процена функције карактеристичних ендокриних жлезда утврђивана је анализом вредности њихових хормона, пре свега кортизола и хормона штитасте жлезде. Поређењем вредности кортизола измерених у 8 и 16 часова, Студентовим t тестом међу испитиваним групама запажена је статистички значајна разлика у вредностима јутарњег кортизола (измереног у 8 часова) (t=2.108, p=0.038), док за вредности измерене у 16 сати, та разлика није уочена (t=1.820, p=0.072) (табела 6). Такође, између припадника студијске и контролне групе није утврђена сигнификантна значајност у погледу разлике вредности хормона штитасте жлезде FT4 (t=1.654, p=0.102), FT3 (t=1.769, p=0.081) односно TSH (t=-0.872, p=0.386).

Табела 6. Вредности кортизола, FT4, FT3, TSH у погледу процене функције карактеристичних ендокриних жлезда

Параметар	Метаболички синдром (n=28)	Група гојазних (n=56)	Сигнификантност нулте хипотезе*
Кортизол - 8h (nmol/L)	472.04±129.53	412.39±118.51	**p=0.038**
Кортизол - 16h (nmol/L)	243.21±74.36	217.14±54.72	p=0.072
FT4 (pg/ml)	11.63±2.37	10.87±1.75	p=0.102
FT3 (pg/ml)	2.74±0.66	2.44±0.77	p=0.081
TSH (µIU/ml)	2.41±1.19	2.60±0.74	p=0.386

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (СД)
* Студентов t тест за независне узорке

4.6. Квантитативна анализа урина (24-часовни урин)

Вредности диурезе, клиренса креатинина, укупног креатинина, и микроалбуминурије, параметара анализираних у склопу квантитативне анализе урина (24-часовни урин) код учесника у истраживању из испитиване групе са дијагностикованим метаболичким синдромом и учесника из групе гојазне деце и адолесцената приказане су у табели 7. Студентовим t тестом, утврђено је да између анализираних, компарираних група није постојала статистички значајна разлика у вредностима диурезе (t=0.763, p=0.447), клиренса креатинина (t=-1.069, p=0.288) и вредностима укупног креатинина (t=0.288, p=0.774). Мада су утврђене вредности биле у референтном опсегу код обе групе испитаника, неопходно је истакнути да је евидентирана високо статистички сигнификантна значајност у разлици између праћених група у погледу вредности микроалбуминурије (t=5.363, p<0.001).

Табела 7. Вредности квантитативне анализе урина (24-часовни урин)

Параметар	Метаболички синдром (n=28)	Група гојазних (n=56)	Сигнификантност нулте хипотезе*
Диуреза (ml)	1394.29±546.18	1327.85±253.67	p=0.447
Клиренс креатинина (ml/s)	1.90±0.99	2.11±0.82	p=0.288
Укупни креатинин (umol/l)	7779.36±2378.06	7608.73±2641.08	p=0.774
Микроалбуминурија (mg/l)	7.04±4.96	3.05±1.81	**p<0.001**

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (СД)
* Студентов t тест за независне узорке

4.7. Електрокардиограм, учесталост патолошких ЕКГ налаза и међугрупно поређење

Анализом ЕКГ-а, установљена је учесталост патолошког налаза у групи деце и адолесцената са метаболичким синдромом од 14.3%, уз одсуство статистички значајне разлике у том погледу, у односу на компаративну групу, где се она кретала око 5.4% (χ^2=1.948, p=0.163).

Детаљнијом анализом електрокардиограма, од укупног процента патолошких налаза утврђених у испитиваној групи, који је износио 14.3%, половина, односно 50% се односило на синусну тахикардију, а исти толики проценат на детектовану хипертрофију леве коморе. У контролној групи, унутар 5.4% патолошких налаза, у истом проценту били су заступљени синусна аритмија, хипертрофија леве коморе и негативан Т талас у Д3 (у по 33.3% испитаника).

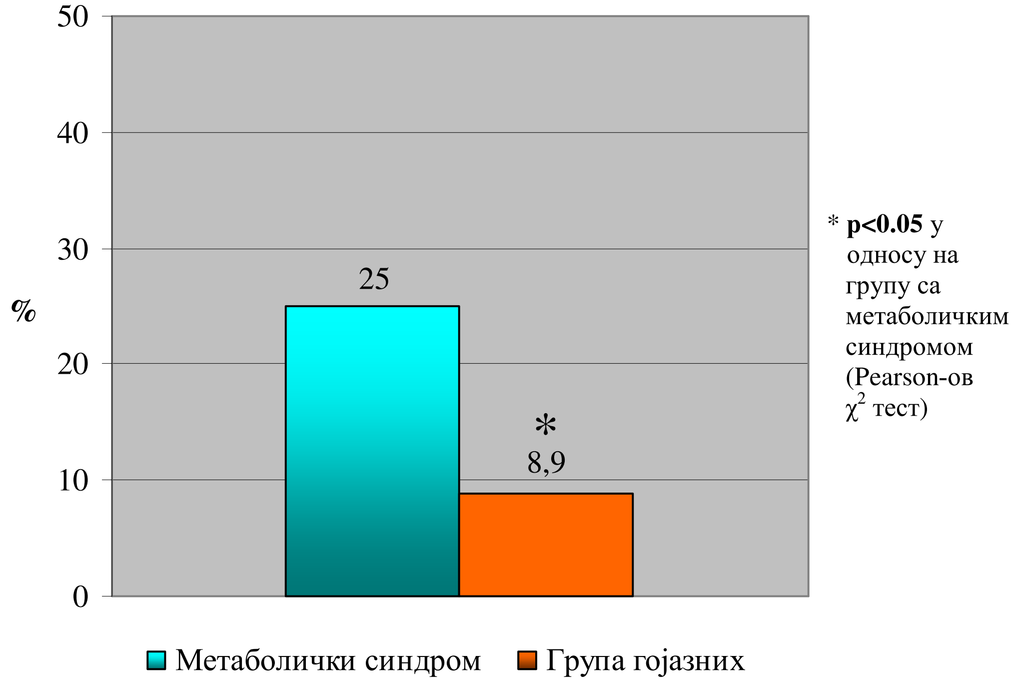
4.8. Карактеристични ултрасонографски аспекти морфолошког/ хемодинамског стања срца, бубрега и јетре

Ултразвучним прегледом срца, патолошки налаз је установљен код 2 (7.1%) припадника испитиване групе са метаболичким синдромом, уз одсуство статистички значајне разлике у погледу учесталости у односу на контролну групу, где се он утврђен код 1 (1.8%) пацијента (χ^2=1.556, p=0.212). Сви патолошки налази утврђени у испитиваној/контролној групи базирали су се на ултрасонографским аспектима верификоване хипертрофије леве коморе, што је евидентирано и ЕКГ-ом.

Ултразвучним прегледом морфолошког/хемодинамског стања бубрега нису утврђени потолошки налази ни код једног од учесника у истраживању.

Ултразвучним прегледом абдомена, пре свега јетре, код припадника из праћених, испитиваних група Pearson-овим χ^2 тестом утврђена је сигнификантно значајна разлика у постојању учесталости присутне масне јетре (χ^2=3.938, p=0.047), обзиром да је у групи испитаника са метаболичким синдромом стеатоза јетре установљена код 7 (25%) пацијената, док је у групи гојазне деце и адолесцената такав налаз на јетри био присутан код њих 5 (8.9%) (график 4).

График 4. Учесталост присутва стеатозе јетре верификоване ултрасонографским прегледом абдомена



4.9. Стање очног дна

Комплетним прегледом ока са посебним освртом на стање очног дна, нису утврђени потолошки налази ни код једног од учесника у истраживању, нити из групе деце и адолесцената са метаболичким синдромом нити групе која је обухватала гојазну децу.

4.10. Фактори ризика који се односе на родитеље, утврђени анкетом

Основне карактеристике везане за оба родитеља приказане су у табели 8. Детаљном анализом карактеристика родитеља, Студентовим t тестом није утврђена статистички значајна разлика између вредности телесне висине очева (t=-1.289, p=0.201) односно мајки (t=-1.308, p=0.194), као ни телесне масе очева (t=1.850, p=0.068), али је интересантан податак да је она утврђена у погледу телесних маса мајки (t=2.105, p=0.038) деце и адолесцената са дијагностикованим метаболичким синдромом и гојазне деце. Компарацијом групе од интереса са метаболичким синдромом и групе гојазне деце и адолесцената, утврђена је статистички сигнификантна разлика у погледу ИТМ мајки (t=2.414, p=0.018), али и ИТМ очева (t=2.313, p=0.023).

Табела 8. Основне карактеристике родитеља - телесна маса, телесна висина, индекс телесне масе

Фактори ризика	Метаболички синдром (n=28)	Група гојазних (n=56)	Сигнификантност нулте хипотезе*
Телесна маса мајка (kg)	81.36±11.85	77.07±6.81	**p=0.038**
Телесна маса отац (kg)	102.25±16.83	97.29±7.84	p=0.068
Телесна висина мајка (cm)	166.71±7.33	168.63±5.74	p=0.194
Телесна висина отац (cm)	177.89±4.99	179.45±5.31	p=0.201
ИТМ мајка (kg/m^2)	29.34±4.33	27.25±3.42	**p=0.018**
ИТМ отац (kg/m^2)	32.42±5.99	30.25±2.62	**p=0.023**

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (СД)
*Студентов t тест за независне узорке

Разматрањем и аналитичким приступом података добијених анкетирањем мајке/оца припадника обе групе учесника у истраживању, односно родитеља деце и адолесцената са метаболичким синдромом и родитеља гојазне деце, у погледу особености везаних за ужу/ширу породицу, између припадника обе групе учесника χ^2 тестом није утврђена статистички значајна разлика у постојању гојазности у ужој/широј породици (χ^2=2.743, p=0.098), али је она, међутим, евидентирана у заступљености повишених вредности холестерола/триглицерида, односно патолошких вредности липидограма (χ^2=4.527, p=0.033), као и учесталости оболелих од дијабетес мелитуса типа 2 (χ^2=4.033, p=0.045) (табела 9). Изостанак статистичке значајности разлике између анализираних група установљен је са аспекта присуства хроничних болести као што су артеријска хипертензија (χ^2=2.230, p=0.135), астма (χ^2=0.456, p=0.500) или глобално, карактеристичних психијатријских болести (χ^2=1.556, p=0.212) унутар породица из анализираних и компарираних група.

Анализом начина исхране у породици, између група није утврђена статистички заначајна разлика у погледу редовности исхране (три оброка) родитеља (χ^2=1.938, p=0.164), коришћења богато зачињених/масних намирница у исхрани (χ^2=0.728, p=0.394), односно конзумирању газираних напитака (χ^2=2.021, p=0.155). Такође, није запажена значајна разлика у погледу степена исхране воћем и поврћем родитеља припадника студијске односно контролне групе (χ^2=0.875, p=0.350).

Анализирајући навике, пре свега пушење родитеља, χ^2 тестом утврђено је да није постојала статистички значајна разлика између испитиваних група (χ^2=3.287, p=0.070). Разматрајући заступљеност присуства физичке активности, такође је евидентиран изостанак сигнификантне разлике у том погледу (χ^2=0.078, p=0.780), а анкетирањем је установљено да је она, генерално слабо присутна код родитеља учесника из обе групе испитаника.

Табела 9. Опште карактеристике од интереса везане за ужу/ширу породицу

Фактори ризика	Метаболички синдром (n=28)	Група гојазних (n=56)	Сигнификантност нулте хипотезе*
Присуство гојазности у породици	26 (92.9%)	44 (78.6%)	p=0.098
Заступљеност повишених вредности холестерола/ триглицерида у породици	23 (82.1%)	33 (58.9%)	**p=0.033**
Присуство дијабетес мелитуса типа II у породици	19 (67.9%)	25 (44.6%)	**p=0.045**
Присуство артеријске хипертензије у породици	26 (92.9%)	45 (80.4%)	p=0.135
Оболели од астме у породици	7 (25.0%)	18 (32.1%)	p=0.500
Присуство психијатријских обољења у породици	2 (7.1%)	1 (1.8%)	p=0.212
Редовна исхрана	12 (42.9%)	33 (58.9%)	p=0.164
Зачињена/масна исхрана	25 (89.3%)	46 (82.1%)	p=0.394
Конзумирање газираних напитака	20 (71.4%)	31 (55.4%)	p=0.155
Редовно присуство воћа и сировог поврћа у исхрани	10 (35.7%)	26 (46.4%)	p=0.350
Постојање пушача у породици	26 (92.9%)	43 (76.8%)	p=0.070
Бављење физичком активношћу родитеља	2 (7.1%)	5 (8.9%)	p=0.780

* Pearson-ов χ^2 тест

Резултати анализе података који се односе на трудноћу мајки учесника у истраживању из обе групе приказани су у табели 10. Разматрањем и поређењем података везаних за трудноћу мајки деце и адолесцената из обе праћене групе, у погледу питања „одржавања“ трудноће, односно примене токолитика, χ^2 тестом утврђена је статистички значајна разлика између испитиваних група (χ^2=4.022, p=0.045). Анализом података који се односе на примену других лекова у трудноћи, као и постојање хипертензије индуковане трудноћом, није утврђена статистички значајна разлика између групе случајева и компариране групе (χ^2=1.938, p=0.164 односно χ^2=3.287, p=0.070). Као значајна патологија у трудноћи, која је и потврђена статистички сигнификантном разликом унутар испитиваних група, идентификован је гестацијски дијабетес (χ^2=3.938, p=0.047). Такође утврђена је статистички значајна разлика у погледу одређених штетних навика мајки у трудноћи као што је пушење (χ^2=4.842, p=0.028).

Табела 10. Подаци који се односе на трудноћу мајки учесника у истраживању

Фактори ризика	**Метаболички синдром (n=28)**	**Група гојазних (n=56)**	**Сигнификантност нулте хипотезе***
„Одржавана“ трудноћа мајке	15 (53.6%)	17 (30.9%)	**p=0.045**
Примена лекова у трудноћи	16 (57.1%)	23 (41.1%)	p=0.164
Присуство хипертензије индуковане трудноћом код мајке	8 (28.6%)	7 (12.5%)	p=0.070
Гестацијски дијабетес	7 (25.0%)	5 (8.9%)	**p=0.047**
Мајка пушач у трудноћи	16 (57.1%)	18 (32.1%)	**p=0.028**

* Pearson-ов χ^2 тест

Са аспекта социоекономских карактеристика породице, између испитиваних група χ^2 тестом није утврђена статистички значајна разлика аналитичким приступом подручју на ком породица живи (село или град) (χ^2=0.101, p=0.751), социоекономским условима живота (запосленост родитеља, финансијска и материјална животна потпора (χ^2=0.639, p=0.424), односно стручној спреми родитеља (χ^2=0.544, p=0.461) (табела 11). Однос и ставови чланова породице према гојазности такође се значајније нису разликовали (χ^2=0.384, p=0.535).

Постојање стресогеног догађаја у породици (развод родитеља, губитак блиске особе, губитак посла, промена места боравка), који је и иначе значајан фактор ризика за настанак многих болести, израженије је било присутно код деце која су припадала студијској групи у односу на контролну (χ^2=4.266, p=0.039).

Интересантни су и резултати који се односе на редослед рађања деце у породици, као и да ли је дете једино у породици или не. Применом χ^2 теста није утврђена разлика између испитиваних група по питању редоследа рађања деце**,** прецизније учесталости прворођене деце (χ^2=2.021, p=0.155), нити разлика у учесталости једино рођене деце у породици (χ^2=0.233, p=0.629).

Табела 11. Социоекономски, демографски и остали релевантни чиниоци везани за породични миље

Фактори ризика	Метаболички синдром (n=28)	Група гојазних (n=56)	Сигнификантност нулте хипотезе*
Градско подручје пребивалишта	18 (64.3%)	34 (60.7%)	p=0.751
Адекватни социоекономски услови живота	16 (57.1%)	37 (66.1%)	p=0.424
Висока стручна спрема бар једног од родитеља	5 (17.9%)	14 (25.0%)	p=0.461
Позитиван став породице према гојазности	14 (50.0%)	24 (42.9%)	p=0.535
Постојање стресогеног догађаја у породици	15 (53.6%)	17 (30.4%)	**p=0.039**
Прворођено дете у породици	20 (71.4%)	31 (55.4%)	p=0.155
Једино дете у породици	11 (39.3%)	19 (33.9%)	p=0.629

* Pearson-ов χ^2 тест

4.11. Фактори ризика који се односе на дете, утврђени анкетирањем родитеља/детета

Резултати аналитичког приступа перинаталним подацима - телесној маси на рођењу, APGAR score-у, термину рођења новорођенчета, као и присуству исхране мајчиним млеком у првих шест и више месеци живота приказани су у табели 12. Процена основних карактеристика испитиване деце у новорођеначком периоду показала је да у погледу вредности телесних маса на рођењу Студентовим t тестом није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група (t=0.663, p=0.509). Исти закључак је изведен и поређењем вредности APGAR-а припадника компарираних група (t=-1.717, p=0.090). У погледу рочности односно термина рођења, χ^2 тестом такође није утврђена статистички сигнификантна разлика између праћених група, док је, пак, у погледу заступљености дојења, истим тестом, она евидентирана (χ^2=6.099, p=0.014).

Табела 12. Перинатални подаци учесника у истраживању са метаболичким синдромом односно гојазне деце и адолесцената

Фактори ризика	Метаболички синдром (n=28)	Група гојазних (n=56)	Сигнификантност нулте хипотезе
ТМ на рођењу (g)	3416.07±270.13	3335.36±613.98	p=0.509[a]
Apgar score	8.86±0.59	9.08±0.57	p=0.090[a]
Рођење у термину	23 (82.1%)	49 (87.5%)	p=0.508[b]
Исхрана мајчиним млеком у првих 6 и више месеци живота	9 (32.1%)	34 (60.7%)	**p=0.014[b]**

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (СД) односно n/учесталост
[a] Студентов t тест за независне узорке
[b] Pearson-ов χ^2 тест

Анализирајући навике, пре свега начин живота који дете води, у погледу бављења неком физичком активношћу, није утврђена статистички значајна разлика између учесника у истраживању из праћених група (χ^2=0.365, p=0.546) (табела 13). У прилог наведеном иде и чињеница да већина учесника у испитивању из обе групе доста времена проводи уз телевизор и рачунар (седелачки начин живота), сходно чему и статистички није установљена разлика χ^2 тестом анализом овог фактора ризика (χ^2=0.069, p=0.793.

Поређењем начина исхране, између група није утврђена статистички заначајна разлика у погледу редовности исхране (три оброка и две ужине) (χ^2=1.685, p=0.194), нити у погледу оброка базираним на зачињеној/масној храни (χ^2=0.525, p=0.469) односно степну учесталости примене „грицкалица“ и слаткиша (χ^2=0.131, p=0.717). Такође, није запажена значајнија различитост у степену конзумирања газираних напитака (χ^2=0.107, p=0.743), односно воћа и поврћа (χ^2=2.963, p=0.085) између компарираних група.

Испитивање постојања хроничних болести код деце из анализираних група није показало статистички сигнификантну разлику (χ^2=3.241, p=0.072). Интересантно је запажање да је од укупног броја учесника у истраживању из групе са развијеним метаболичким синдромом њих 17.9% боловало и од астме, што је готово иста учесталост наведене болести дисајних путева која је забележена и у компарираној групи (19.6%). Такође, од укупног броја испитаника из групе са метаболичким синдромом, 7.14% боловало је и од епилепсије, док је тај проценат у групи гојазних износио 1.76%. Од осталих обољења, нешто учесталији био је алергијски ринитис са сличном заступљеношћу у обе групе испитаника, док су гастритис, PCOS и холелитијаза забележени у појединачним случајева, и то углавном у групи са метаболичким синдромом. Сходно коморбидитету, није утврђена ни разлика у учесталости примене хроничне медикаментозне терапије (χ^2=2.221, p=0.137), при чему су свакако најучесталији били антиастматици.

Статистичким приступом постигнутом успеху у току школовања, установљено је да нема значајније разлике између припадника анализираних група у погледу учесталости деце са одличним успехом (χ^2=0.262, p=0.608). До сличног епилога дошло се анализом учесталости пушења цигарета деце и адолесцената из групе са метаболичким синдромом односно из групе гојазних учесника у истраживању (χ^2=0.312, p=0.577), при чему је потребно истаћи да ниједан од пушача дневно није пушио више од 10 цигарета.

Табела 13. Опште карактеристике/фактори ризика од интереса везани за децу и адолесценте из праћених група

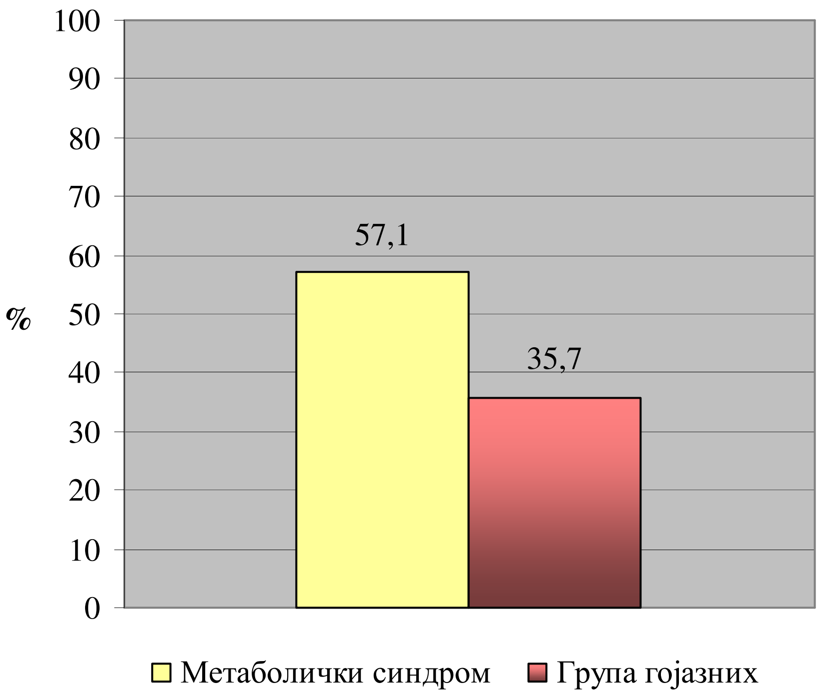
Фактори ризика	Метаболички синдром (n=28)	Група гојазних (n=56)	Сигнификантност нулте хипотезе*
Бављење физичком активношћу	4 (14.3%)	11 (19.6%)	p=0.546
Седелачки начин живота (TV, PC)	25 (89.3%)	51 (91.1%)	p=0.793
Редовна исхрана	7 (25.0%)	22 (39.3%)	p=0.194
Зачињена/масна исхрана	26 (92.9%)	54 (96.4%)	p=0.469
Исхрана базирана на „грицкалицама“ и слаткишима	27 (96.4%)	53 (94.6%)	p=0.717
Конзумирање газираних напитака	18 (64.3%)	38 (67.9%)	p=0.743
Редовно присуство воћа и сировог поврћа у исхрани	8 (28.6%)	27 (48.2%)	p=0.085
Присуство коморбидитета	13 (46.4%)	15 (26.8%)	p=0.072
Примена хроничне медикаментозне терапије	12 (42.9%)	15 (26.8%)	p=0.137
Одличан успех у школи	9 (32.1%)	15 (26.8%)	p=0.608
Пушење цигарета	3 (10.7%)	4 (7.1%)	p=0.577

* Pearson-ов χ^2 тест

4.12. Процена степена депресивности применом карактеристичне скале

Применом Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children (CES-DC) (166,167), скале адекватне за процену степена депресивности деце и адолесцената карактеристичног узраста који је у овом истраживању био од интереса, Pearson-овим χ^2 тестом није утврђена статистички значајна разлика у погледу присутног релевантног степена депресије између припадника групе случајева и компаративне групе учесника у истраживању (χ^2=3.500, p=0.061), обзиром да је у групи испитаника са метаболичким синдромом која је бројала 28 пацијената, депресивност установљена код њих 16 (57.1%), док је у групи гојазне деце и адолесцената, која је обухватала 56-оро гојазне деце и адолесцената таква процена била присутна код 20 (35.7%) припадника групе (график 5).

График 5. Степен депресивности утврђен применом Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children



4.13. Мултиваријантна бинарна логистичка регресија

Резултати мултиваријантне бинарне логистичке регресије приказани су у табели 14. У моделу логистичке регресије, при чему нису разматрани параметри карактеристичног IDF дефинисања метаболичког синдрома код деце и адолесцената, утврђена је сигнификантна повезаност развоја метаболичког синдрома и гестацијског дијабетеса мајке (OR, 22.171; 95% CI, 1.066-461.020; p=0.045), односно изостанка исхране мајчиним млеком у првих 6 и више месеци живота (OR, 0.123; 95% CI, 0.019-0.797; p=0.028), као и микроалбуминурије (OR, 1.728; 95% CI, 1.218-2.453, p=0.002); Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test за спроведени модел логистичке регресије: χ^2=3.722, df=8, p=0.881.

Табела 14. Мултиваријантна анализа фактора ризика за настанак метаболичког синдрома код деце и адолесцената

Фактори ризика	**Odds Ratio (OR)**	**95% confidence interval (95% CI)**		**Вредност p**
		Доња вредност	**Горња вредност**	
Старосна доб детета/адолесцента	1.041	0.595	1.821	p=0.888
Пол детета/адолесцента	1.326	0.204	8.611	p=0.767
ИТМ детета/адолесцента	2.205	0.687	7.079	p=0.184
Висина детета/адолесцента	1.220	0.807	1.843	p=0.345
Телесна тежина детета/адолесцента	0.789	0.515	1.210	p=0.277
Вредност кортизола детета/адолесцента у 8h	1.009	1.000	1.018	p=0.041
Микроалбуминурија	1.728	1.218	2.453	**p=0.002**
Телесна тежина мајке	1.014	0.909	1.130	p=0.808
Телесна тежина оца	0.934	0.846	1.031	p=0.177
Телесна висина мајке	0.907	0.714	1.153	p=0.425
Телесна висина оца	0.985	0.801	1.211	p=0.885
Заступљеност повишених вредности холестерола/ триглицерида у породици	6.113	0.516	72.374	p=0.151
Присуство дијабетес мелитуса типа II у породици	0.670	0.090	4.962	p=0.695
Гестацијски дијабетес	22.171	1.066	461.020	**p=0.045**
„Одржавана“ трудноћа	1.469	0.198	10.887	p=0.707
Мајка пушач у трудноћи	0.687	0.118	3.999	p=0.676
Постојање стресогеног догађаја у породици	3.455	0.551	21.668	p=0.186
Исхрана мајчиним млеком у првих 6 и више месеци живота	0.123	0.019	0.797	**p=0.028**

5. ДИСКУСИЈА

Испуњеност критеријума за развој метаболичког синдрома може се адекватно утврдити праћењем историје болести, физичким прегледом и лабораторијским анализама конкретног пацијента. Гојазност деце је, глобално, један од водећих проблема модерног доба и значајан фактор ризика за развој метаболичких компликација, кардиоваскуларних обољења и дијабетеса. Већ је утврђено да код одраслих, уколико је присутно више фактора ризика, утолико је већа вероватноћа за развој метаболичког синдрома. Идентификоване су групе код којих постоји већа вероватноћа за развој овог синдрома: гојазне особе, чија је гојазност изражена преко ИТМ>25 или обим струка >102 cm код мушкараца, >88 cm код жена (10–15% мање за оне који нису беле расе), особе које одликује седелачки начин живота, особе које су старије од 40 година, породична историја дијабетес мелитуса типа II, хипертензије или кардиоваскуларних болести, затим породична историја нетолеранције на глукозу или гестационог дијабетеса, особе са Acanthosis nigricans, особе које болују од PCOS као и особе које имају неалкохолно обољење јетре (168).

Преваленција метаболичког синдрома је у порасту и у директној је вези са степеном гојазности деце, међутим, различитости ставова граничних вредности, а уједно и несугласице и изостанак јединствених ставова о униформности критеријума дефинисања метаболичког синдрома код припадника педијатријске популације (21,22,24) један су од вероватно водећих чинилаца различитости резултата спроведених истраживања у погледу процене учесталости самога синдрома, али и заступљености самих доминантних критеријума дефинисања унутар исте популације (169).

Резултати наше клиничке опсервационе студије су показали да је, поред абдоминалне гојазности (OC≥90 перцентила) која је била у потпуности присутна код обе групе испитаника, а што је и био императив међу критеријумима за укључивање у истраживање, код припадника групе са метаболичким синдромом, од прихваћених IDF критеријума, са аспекта заступљености, наредни критеријум био повишена вредност тензије, а потом карактеристично снижене вредности HDL холестерола, односно повишене вредности триглицерида, и на крају, као најређе идентификована саставна компонента метаболичког синдрома, повишене вредности гликемије наште.

Савремено и модерно друштво, као и технички напредак допринели су промени начина живота, слабијој физичкој активности, енергетском изобиљу и све већем броју гојазне деце. Индекс телесне масе (ИТМ) је прихваћен као један од водећих критеријума за утврђивање гојазности код деце, обзиром да је у корелацији са укупном количином масти у организму, висином крвног притиска и концентрацијом липида у серуму. Међутим, како је већ и поменуто у уводном делу дисертације, обим струка је по новијим сазнањима прецизнији маркер величине интраабдоминалних масних депоа. Тачније, како је абдоминална гојазност установљена као основни постулат у IDF-овој дефиницији метаболичког синдрома, а корелација између обима струка (ОС) и висцералног масног ткива (ВМТ) показана и код деце (53), ОС се може сматрати ефикасном мером абдоминалне гојазности код младе популације и значајним параметром за само дијагностиковање метаболичког синдрома.

У прилог релевантне значајности и супериорности обима струка као параметра од интереса у односу на индекс телесне масе иду и разултати нашег истраживања, обзиром да је у студији утврђена значајна разлика у погледу вредности обима струка деце и адолесцената из групе са развијеним метаболичким синдромом и групе гојазних испитаника, а да је она изостала при компарацији индекса телесне масе припадника различитих, поменутих група. Такође, неопходно је истаћи да метаболичком синдрому у деце и адолесцената, као „симбиозом“ коју одликује повећан ризик за развој кардиоваскуларних обољења у раном одраслом добу свакако иду у прилог и наша запажања да су вредности систолног односно дијастолног артеријског крвног притиска биле значајно веће код групе случајева са метаболичким синдромом у односу на групу гојазне деце и адолесцената.

Acanthosis nigricans представља обољење коже, које се карактерише хиперпигментацијом и хиперкератозом на прегибним површинама, праћено неравнинама и наборима (170,171). Места на којима се најчешће јавља су пазух, бочне стране врата, подручја испод дојки, ингвинална и интерглутеална регија и друге карактеристичне површине. Бенигна форма најчешће настаје код гојазних особа, хиперинсулинемије, али и као компликација дијабетеса тип 2. Инсулинска резистенција је један од најчешћих узрока акантозе, која доводи до повећања нивоа циркулишућег инсулина, који пак, између осталог, доводи до хиперплазије коже. Стања која су најчешће повезана са инсулинском резистенцијом су дијабетес тип 2, гојазност, PCOS, иначе она која су често присутна у домену метаболичког синдрома (172,173,174). Рано препознавање овог стања је од изузетне важности за адекватну превенцију, као и спречавање могућих компликација ове болести. Врат је најчешће захваћена површина у дечјем узрасту (172).

Основни патофизиолошки механизам настанка акантозе базира се на ставовима да повишене концентрације инсулина доводе до директне/индиректне активације IGF-1 (инсулину сличан фактор раста 1) рецептора на кератиноцитима и фибробластима, што доводи до њихове пролиферације. У овај процес укључени су и други медијатори, као што су тирозин киназа рецептори EGFR, FGFR (епидермални фактор раста рецептор, фибробластни фактор раста рецептор). При ниским концентрацијама, инсулин регулише метаболизам угљених хидрата, липида и протеина и стимулише раст везивањем за „класичне“ инсулинске рецепторе (174,175). У високим концентрацијама, инсулин испољава јачи ефекат кроз везивање за инсулину-сличан фактор раста 1 рецепторе (IGF-1), што значи да основну узрочну улогу у настанку акантозе има хиперинсулинемија (176). Сматра се да поменута активација поспешује бројне пролиферације и развој акантозе из више разлога: IGF рецептори су нађени у културама фибробласта и кератиноцита (177); инсулин може савладати дермо-епидермалне везе и у високим концентрацијама и стимулисати раст и умножавање фибробласта (178). Уз то, варијације у акантози гојазних особа у позитивној су корелацији са порастом концентрације инсулина (179).

Разумевање везе између Acanthosis nigricans и инсулинске резистенције је од пресудне важности за клиничаре. Пацијенти са присутном Acanthosis nigricans су у већем ризику за настанак свих компоненти метаболичког синдрома, као што су гојазност, хипертензија, повишен ниво триглицерида, низак ниво липопротеина високе густине, као и нетолеранција глукозе (6,180).

Значајност у разлици учесталости постојања Acanthosis nigricans учесника у истраживању из групе са развијеним метаболичким синдромом и групе гојазних испитаника утврђена је у нашој студији, што додатно указује на значај ране детекције поменуте хиперпигментације/хиперкератозе односно развоја метаболичког синдрома код деце и адолесцената.

Повећане вредности хематокрита и вискозности крви значајне су детерминанте реологије крви и повезане су са растом степена ризика развоја коронарне болести срца (181). Хематокрит зависи од броја и „природе“ еритроцита, а резултати појединих студија су показали да су снижена савитљивост еритроцита и пораст њиховог броја и до 10% удружени са дијабетес мелитусом (182,183). Сама савитљивост црвених крвних зрнаца обрнуто је пропорционална вредности HbA1c (184), док је број еритоцита у директној корелацији са поменутим параметром (183). Новија истраживања указују на повезаност броја црвених крвних зрнаца и инсулинске резистенције (185), али и, поред дијабетеса, удруженост поремећаја толеранције на глукозу, поремећај вредности глукозе наштину, метаболичког синдрома и гојазности и повећања броја еритоцита код одраслих (186). Ова веза се делимично може објаснити и директним растом вредности HbA1c (186).

Број присутних компоненти метаболичког синдрома удружен је са карактеристичним вредностима неколико инфламаторних фактора, између осталог и бројем леукоцита. Са тог аспекта, резултати појединих студија указују на повезаност пораста броја белих крвних знаца и броја компоненти метаболичког синдрома, поготово код припадника беле расе, а сама корелација може се запазити и у детињству (187). Постоје индиције да је број леукоцита у позитивној корелацији са вредношћу ИТМ и триглицерида код адолесцената (188). Са друге стране, вредности маркера проинфламаторног стања унутар метаболичког синдрома корелирају са протромботичним маркерима као што су вредности серумског фибриногена и броја тромбоцита (189).

Анализом хематолошког профила пацијената из компарираних група, резултати наше клиничке опсервационе студије типа случај-контрола показали су да постоји сигнификантна разлика између групе деце и адолесцената са метаболичким синдромом и групе гојазних испитаника у погледу броја леукоцита у крви, уз истовремени изостанак исте у погледу броја еритоцита и тромбоцита, али и брзине таложења еритроцита *in vitro* након првог односно другог сата.

Многе студије су показале да су особе са метаболичким синдромом изложене већем ризику од развоја бубрежне болести. Campos-Mondragón и сарадници су, испитујући одрасле особе оба пола са метаболичким синдромом, утврдили да код 31,4% постоји присутна хиперурикемија (190). Такође, показано је да је серумски ниво мокраћне киселине у директној корелацији са нивоом глукозе и вредношћу систолног и дијастолног притиска, а обрнутој са вредношћу HDL холестерола. Уреа и креатинин су, пак, у позитивној корелацији са вредностима систолног односно дијастолног артеријског крвног притиска (190).

Резултати бројних студија показују да хиперурикемија може да буде „прекурсор" или „уводник" гојазности и развоја дијабетес мелитуса типа 2 (191), али је и често заступљена у склопу метаболичког синдрома (192), инсулинске резистенције односно развоја кардиоваскуларне болести. Постоје индиције да повишене вредности мокраћне киселине код гојазне деце и адолесцената могу представљати фактор ризика односно рани знак развоја атеросклерозе (193).

Поједини истраживачи сматрају да се вредност мокраћне киселине може сматрати могућом везом између реналне дисфункције и проинфламаторног и протромботичног стања код одраслих пацијената са метаболичким синдромом и болести коронарних артерија (189). У студији коју су спровели Ford и сарадници, абдоминална гојазност, хипертриглицеридемија и хипергликемија остварују тесну повезаност са концентрацијом мокраћне киселине, вредностима Ц-реактивног протеина као и осталим компонентама метаболичког синдрома (194).

Хиперурикемија у склопу метаболичког синдрома може да буде последица повишених серумских нивоа инсулина, обзиром да је показано да он стимулише ресорпцију мокраћне киселине у бубрезима (101). Такође, доказано је да тиазолидандиони, који побољшавају осетљивост на инсулин и снижавају ниво инсулина, смањују ниво мокраћне киселине у серуму дијабетичара (195). Интересантно је да се са применом статина смањује вредност триглицерида, али и нивоа мокраћне киселине (196). Мада је улога мокраћне киселине у метаболизму триглицерида још увек непозната, евидентно је да она постоји у хиперпродукцији триглицерида (197).

У нашем истраживању, вредности мокраћне киселине показале су се као репрезентативни параметар у смислу валидности односно корелације са развојем метаболичког синдрома у односу на азотне материје уреу и креатинин, обзиром да су оне биле значајно веће у групи са дијагностикованим метаболичким синдромом у односу на гојазну децу и адолесценте, а сходно чињеници да је та разлика, аналитичким приступом вредностима поменутих азотних материја изостала.

Кости садрже алкалну фосфатазу која се, мада се овај ензим ствара и у другим органима, може сматрати једним од индикатора остеобластне активности (198). Коштано ткиво се непрестано ремоделира у смислу избалансиране активности остеобласта и остеокласта, а сам интензитет ремоделирања драматично се повећава у периоду пубертета. Хормон раста повећава број и активност остеобласта, што костима омогућава раст. Резултат повећане активности остеобласта је и повећање активности алкалне фосфатазе и појачана минерализација кости, као и стимулација раста епифизних хрскавица са убрзавањем лонгитудиналног раста кости. Полни хормони стимулишу матурацију хондроцита и остеобласта, што је и коначан разлог фузије епифиза и завршетка лонгитудиналног раста. Widhalm и Holzi су након испитивања 111-оро здраве деце закључили да је максимално повећање активности алкалне фосфатазе у једанаестој години код девојчица и у тринаестој години код дечака (199), Round и сарадници у узрасту од 12.5 година код девојчица односно 14.5 година код дечака (200), а Krabbe и сарадници у узрасту од једанаест година код девојчица и четрнаест година код дечака (201). Генерално, вредности активности алкалне фосфатазе прате адолесцентни „замах“ раста који се код девојчица испољава у раном пубертету и углавном завршава са менархом, док је код дечака то каснији пубертетски догађај (198).

Сматра се да уколико постоји развијен метаболички синдром, јетра је изложена већој количини триглицерида у односу на ону коју може нормално да метаболише, због чега се вишак „складишти“. Последично, долази до развоја стања које се назива „масна јетра“ или стеатоза које се одликује оштећењем ћелија јетре и ослобађањем одређених ензима, између осталог и алкалне фосфатазе. Сходно подацима Bayard и сарадника, стеатоза јетре у склопу метаболичког синдрома представља чест узрок раста вредности ензима јетре (202). Новија истраживања указују на повезаност пораста вредности серумске алкалне фосфатазе и степена смртности код одраслих пацијената независно од присуства метаболичког синдрома, мада су механизми ове корелације још увек у потпуности нејасни (203).

Резултати нашег истраживања нису указали на значајнију различитост у погледу вредности алкалне фосфатазе учесника у истраживању из групе са развијеним метаболичким синдромом и групе гојазних испитаника.

Билирубин је потентни антиоксидант и цитопротектор који има значајно место у инхибицији многобројних корака развоја атеросклерозе (204,205). Утврђено је да су ниске вредности билирубина у серуму удружене за задебљањем каротидне интиме медије (206). Поједине студије показају да су протектни ефекти билирубина ка ризику развоја атеросклерозе односно болести коронарних артерија компарабилни оним који показује HDL (207). Постоје подаци да хронична системска инфламација има значајну улогу у развоју патолошких процеса удружених са развојем метаболичког синдрома (208).

Мада постоје претпоставке да серумски билирубин има протективну улогу у односу на развој метаболичког синдрома код одраслих, мало се зна о његовом „месту“ код деце и адолесцената са поменутим синдромом. Истраживање које су спровели Lin и сарадници показало је да је вредност серумског укупног билирубина код деце/адолесцената узрасне доби од 12 до 17 година у инверзној корелацији са преваленцијом развоја метаболичког синдрома, а да кључно место поменутог односа представља статус инсулинске резистенције (209).

У нашем истраживању нису забележене значајније разлике између групе случајева са метаболичким синдромом и контролне групе гојазне деце и адолесцената у погледу вредности директног односно укупуног билирубина.

Глобална епидемија гојазности код деце и адолесцената корелира са појачаним интересовањем везаним за идентификацију неалкохолно масне јетре у педијатријској популацији (210). Резултати појединих истраживања указали су на високи степен удружености поменутог поремећаја јетре и гојазности, дијабатес мелитуса типа 2 и метаболичког синдрома, али и инсулинске резистенције (211,212). Такође, сматра се да су инсулинска резистенција и гојазност, као значајне компоненте метаболичког синдрома истовремено и значајан фактор ризика за настанак хепатоцелуларног карцинома (213). Ова повезаност се може објаснити развојем оксидативног стреса и/или липидном пероксидацијом који повећавају могућност оштећења јетре, односно као последице запаљења, настанак фиброзе па чак и цирозе (214).

Лабораторијски тестови су значајни како у утврђивању метаболичких поремећаја, тако и у испитивању функције јетре. Патолошке вредности аспартат аминотрансферазе (AST), аланин трансаминазе (ALT), билирубина, али и вредности гликемије и липидограма указују на поремећај функције јетре. Развој инсулинске резистенције сматра се фактором ризика за настанак повишених вредности јетриних ензима (AST, ALT, гама глутамил трансфераза (GGT)), вероватно у склопу развоја неалхоколно масне јетре (215). Међутим, резултати новијих истраживања упућују на могућност предвиђања развоја метаболичког синдрома на основу првенствено вредности GGT и ALT-а (216). Неке студије су показале да повишена вредност ALT-а може да буде последица акумулације масти у јетри услед различитих метаболичких абнормалности односно запаљења које нарушава инсулинску сигнализацију у јетри (217,218). Ипак, сама вредност ALT-а не сматра се јединственим и апсолутно довољно прецизним маркером постојања неалкохолно масне јетре, већ само једном кариком у ланцу предиктора развоја поменутог патофизиолошког феномена (210). Гојазност централног типа, пораст вредности триглицерида и глукозе наште као и редукција HDL-а, елементи су метаболичког синдрома који доприносе настанку повишених вредности ALT-а, док су пак, број дијагностикованих компоненти метаболичког синдрома, гојазност, инсулинска резистенција и вредности ЦРП-а значајни предиктори повишених вредности ALT-а код пацијената са неалкохолно масном јетром (219).

У општој педијатријској популацији, гојазност централног типа је удружена са растом GGT-а. Тачније, повишене вредности наведеног параметра су у позитивној корелацији са степеном гојазности код деце. Мада се сматра да повишене вредности GGT-а представљају биомаркер хепатичне стеатозе (220), поједине студије су показале да пораст вредности GGT-a може бити предиктор метаболичког синдрома код деце и дијебетес мелитус типа 2 код одраслих људи (221).

Многи аутори су указали на повишене вредности HOMA индекса код већине пацијената са неалкохолном масном јетром. Обзиром да је повишен HOMA индекс повезан и са порастом ризика за настанак метаболичког синдрома, улога овог типа поремећаја јетре у његовом настанку може се сматари чак и евидентном (222).

Резултати наше клиничке опсервационе студије су показали да се припадници педијатријске популације са метаболичким синдромом дијагностикованим по IDF критеријумима карактеришу сигнификантно вишим вредностима ALT и GGT у односу на гојазне компаративне узрастне доби.

Гликозилирани хемоглобин А1ц (HbA1c) представља значајан параметар који се последњих деценија показао као поуздан маркер процене метаболичке контроле дијабетес мелитуса (223,224). HbA1c представља проценат хемоглобина у еритроцитима који је неензимски везан са молекулима глукозе у гликопротеински комплекс. Сматра се да су његове вредности повишене у условима хипергликемије, што га, сходно полуживоту еритроцита одраслих људи од 120 дана, чини значајним показатељем просечног нивоа глукозе у крви у претходна 2-3 месеца (225). У нормогликемичним, „недијабетичним" стањима, вредност HbA1c изражена у %, креће се између 4 и 6. Kilpatrick и сарадници сматрају да у популацији постоје разлике у вредностима гликозилираног HbA1c према узрасту и полу, па су сходно томе нешто ниже вредности код женских особа, услед нижих вредности хемоглобина и броја еритроцита (226). Препорука је да дијабетичари треба да контролишу вредност HbA1c најмање два пута годишње, или на свака 3 месеца докле год се не стабилизује вредност шећера у крви. Уколико је његова вредност код одраслих испод 7%, сматра се да је шећерна болест оптимално регулисана. Уколико његова вредност прелази 9%, већа је и могућност појава промена на очном дну, бубрезима, нервном систему. Вредност HbA1c преко 8% захтева корекцију терапије. Због теже метаболичке контроле дијабетес мелитуса код млађе деце, вредности HbA1c се незнатно разликују, па су код деце млађе од 6 година оне крећу од 7.5-8.5%.

The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) је направила нови стандард који је специфичан за HbA1c и развила референтну методу за његово одређивање односно нови начин извештавања резултата за HbA1c у IFCC јединицама (mmol/mol), поред постојећег у % (227). Вредности HbA1c, изражаване у % биле су у складу са Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), односно National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) вредностима. Резултати за HbA1c изражени у mmol/mol према IFCC референтној методи представљају mmol HbA1c по mol-у укупног Hb (за кога није везана глукоза). Однос између старих и нових јединица: IFCC-HbA1c(mmol/mol) = [DCCT/NGSP-HbA1c(%)–2.15] x 10.929 (227).

Концентрација HbA1c је у позитивној корелацији са степеном дијабетичних микроваскуларних компликација, макроваскуларних компликација и кардиоваскуларне болести (228). Висок степен удружености развоја метаболичког синдрома и раста вредности наведеног параметра такође је једна од његових одлика (229).

Резултати појединих студија указују на умерени степен сензитивности корелације постојања критеријума метаболичког синдрома код деце и елевације сурогат фактора, између осталог и вредности HbA1c, удружених са поменутим синдромом. Интересантно је да је примећено да са развојем тежих облика карактеристичних елемената, као што је на пример пораст обима струка, степен сензитивности постаје већи. Такође, вредности HbA1c више су код деце и адолесцената са метаболичким синдромом без дијагностикованог дијабетес мелитуса (230).

Резултати нашег истраживања указали су на значајну разлику у погледу вредности HbA1c групе деце и адолесцената са развијеним метаболичким синдромом сходно IDF критеријумима у поређењу са припадницима компаративне старосне групе учесника у истраживању који задовољавају искључиво критеријум претеране ухрањености односно гојазности.

Холестерол је смоласта супстанца која се налази у липидима у крви. Иако је холестерол неопходан организму како би градио здраве ћелије, ако га има превише може довести до разних срчаних тегоба и обољења. Без обзира на благе разлике у дефиницији метаболичког синдрома, досадашње класификације овог поремећаја подразумевају да је метаболички синдром у основи промена која доводи до атеросклерозе крвних судова и то пре свега, срчаног мишића. Коронарне артерије изложене су ризику од сужења лумена уколико је повећан ниво холестерола у серуму, што доводи до стварања талога у зиду крвног суда - плака, који расте ка унутрашњости крвног суда. Више пута је истакнуто да је присутност метаболичког синдрома повезана с повећаним ризиком од развоја коронарне болести, инфаркта миокарда односно можданог удара. Особе с метаболичким синдромом, доминантно оне са абдоминалном гојазношћу и инсулинском резистенцијом, показују високо атерогени профил липида који може бити одговоран за висок ризик за настанак кардиоваскуларних болести.

Дислипидемија се сматра саставним елементом метаболичког синдрома, међутим липидни профил са вишим вредностима триглицерида, LDL-а, VLDL-а и аполипопротеина Б, и нижим вредностима HDL-а и аполипопротеина A-I може се сматрати више „атерогеним“ код деце са метаболичким синдромом (231). Заиста, утврђено је да атеросклероза почиње у детињству и да је повезана са неколико фактора ризика за настанак метаболичког синдрома (232).

Резултати нашег истраживања указали су на сигнификантну значајност у разлици вредности укупног холестерола, триглицерида, HDL и LDL-а праћених група.

Магнезијум се сматра значајним кофактором неопходним за адекватно функционисање ензима укључених у метаболизам угљених хидрата. Недостатак интрацелуларног и серумског магнезијума удружен је са инсулинском резистенцијом и повећаним ризиком за настанак дијабетес мелитуса типа 2 код одраслих особа, а према новијим ставовима, и код деце и адолесцената (233,234). Мада ставови по овом питању нису још увек уједначени, сматра се да дефицијенција серумског магнезијума у детињству код гојазне деце може настати као последица смањеног, дијеталног уноса магнезијума, због чега поједни аутори препоручују корекцију исхране и повећан унос хране богате магнезијумом као меру превенције развоја дијабетес мелитуса типа 2 код гојазне деце (233). До сличних сазнања се дошло и у погледу уноса калијума (235), калцијума (236), обзиром да, конкретно, „дијететски“ унос калцијума утиче на степен смањења масног ткива у смислу превенције/лечења гојазности (236).

У нашем истраживању, између групе гојазне деце и адолесцената и групе испитаника са метаболичким синдромом није утврђена значајност у разлици при поређењу серумских вредности калијума, натријума односно магнезијума.

Мада и данас није у потпуности јасан механизам укупног доприноса ЦРП-а процесу атеросклерозе и тромбозе крвних судова, наведени протеин се сматра једним од индикатора развоја коронарне као и других болести кардиоваскуларног система (237). ЦРП је откривен тридесетих година прошлог века и категорисан је као „реактант акутне фазе” различитих стања (инфекција, запаљења, трауме, дијабетеса) који може иницирати процес опсонизације, фагоцитозу и одговор на запаљењску реакцију. Синтетише се у хепатоцитима и способан је да веже полисахариде многих микроорганизама, а у присуству калцијума везује и фосфолипиде, као што је лецитин. Када се веже у комплексе, ЦРП постаје активатор система комплемента и његове вредности драматично расту у склопу реакције на повреду, инфекцију или запаљење (238).

Бројна истраживања показују да деца која користе инхалаторну гликокортикоидну терапију, у циљу лечења астме, могу имати више просечне вредности гликемије наште од друге испитиване деце, што представља почетну манифестацију синдрома инсулинске резистенције (239). Такође, резултати појединих студија иду у прилог значајне корелације астме, гојазности и повишених маркера инфламације, као што су ЦРП, СЕ и вредност TNF-α, посебно током пубертета, чији је заједнички именитељ постојање метаболичког синдрома. Ова повезаност се објашњава експресијом проинфламаторног стања. Утврђено је да постоји двоструко већи ризик за развој дијабетеса код гојазне деце са астмом и значајно вишим нивоом ЦРП-а, него код оне са ниским вредностима ЦРП-а (240).

Концентрација ЦРП коју је потребно одређивати да би се проценила хронична инфламација у атеросклерози је значајно нижа него у акутној инфламацији. Стога, тек развојем високо осетљивих метода за одређивање ЦРП (high-sensitivity CRP, hsCRP) са детекционим лимитом од ~0,1 mg/l могуће је одређивати ЦРП у опсегу који је нижи од детекционог лимита конвенционалних метода (241).

Шевић и сарадници су испитивали повезаност стања ухрањености са појединим показатељима запаљенског процеса и закључили да вредности испитиваних параметара показују тенденцију повећања у складу са стањем ухрањености (242). Вредности нивоа ЦРП до 3 mg/l представљају нормалне вредности, а веће од 3 mg/l се сматрају повишеним (208). Visser и сарадници (243) су, сходно клиничком испитивању у коме су била укључена деца узраста од 8 до 16 година, утврдили значајну повезаност гојазности и повишених концентрација ЦРП, као и броја леукоцита. Гојазна деца су имала знатно веће вредности ЦРП-а и броја белих крвних зрнаца од нормално ухрањене деце истог узраста. Такође, са сигурношћу је утврђено постојање ниског нивоа системске инфламације код ове деце. Ford и сарадници су аназирајући вредности ЦРП код деце/адолесцената узраста од 12 до17 година са метаболичким синдромом у односу на здраве припаднике исте узрастне доби указали на значајно више вредности код припадника испитиване групе (24). Santos и сарадници сматрају да (код одраслих) раст вредности ЦРП-а корелира са степеном тежине развоја метаболичког синдрома (244). Интерсантно је запажање Garanty-Bogacka и сарадника да је смањење телесне масе код 50-оро гојазне деце узраста од 8 до 18 година у периоду од 6 месеци, изменом начина живота, довело до „побољшања“ вредности инфламаторних маркера у крви (ЦРП-а, IL6, фибриногена, броја леукоцита и других) (245).

Резултати нашег истраживања нису указали на ЦРП као апсолутно валидан индикатор диференцијације гојазности у метаболички синдром, односно на ЦРП као поуздан маркер-уводник у дијагностиковање метаболичког синдрома код гојазне деце и адолесцената, обзиром да је утврђен изостанак значајније разлике у погледу вредности поменутог параметра између групе деце и адолесцената са метаболичким синдромом дијагностикованим према IDF критеријумима и групе деце која су била, сходно актуелним, релевантним постулатима, гојазна.

Вредности гликемије наште крећу се од 3.5-5.0 mmol/l, уз пролазно повећање после оброка, када су те вредности унутар распона од 6.7-7.2 mmol/l. Захваљујући активном систему хуморалних, неуролошких и ћелијских механизама, вредности глукозе у нормалним околностима веома мало варирају (246). Орални тест оптерећења глукозом представља значајан показатељ постојања поремећаја метаболизма глукозе, али и способности регулације нивоа шећера у крви. Такође, одређивање нивоа инсулина у крви, обзиром да повишена вредност у комбинацији са осталим релевантним параметрима представља облик манифестације метаболичког синдрома, свакако има место у његовој адекватној дијагностици. Вредности хиперинсулинемије за биохемијску дефиницију инсулинске резистенције су оне >15 μU/ml наште и/или у 120 минуту ОГТТ-а >75 μU/ml, или пост-ОГТТ вредности >150 μU/ml (247). Unger и сарадници сматрају да особе женског пола нормално имају нешто више вредности инсулинемије наште, условљене мањом сензитивношћу на инсулин (248). Такође, запажено је повећање вредности инсулинемије наште са узрастом, што се код девојчица објашњава и утицајем естрогена и хормона раста на сензитивност периферних ткива на инсулин, па су код девојчица у пубертету и одраслих жена просечно веће вредности инсулина.

С обзиром да су бројна истраживања показала да је однос између инсулинске сензитивности и нивоа инсулина наште „хиперболички", код повишене сензитивности на инсулин, инсулин наште је снижен, и обрнуто (249). Инсулин има велики утицај на функционисање система ренин-ангиотензин-алдостерон и у складу са тим ремети ниво натријума у организму (250). Инсулин такође повећава ефекат ангиотензина II на мезангијалне ћелије, доводећи до настанка хипертензије, повећања интрагломеруларног притиска, погоршања протеинурије, активације интрареналних инфламаторних цитокина као и фактора раста и узрокује апоптозу (251). Такође, основни фактор за настанак метаболичког синдрома, гојазност код деце значајна је детерминанта инсулинемије наште (252). Литературни подаци генерално указују на различитости у вредностима инсулинске резистенције у препубертету/раном пубертету између полова, али и у односу на степен гојазности (253). Са друге стране, иако су поремећаји хомеостазе глукозе удружени са гојазношћу у детињству, чак и код гојазних значајно високе вредности гликемије наште нису одлика педијатријске популације (231). Поремећај вредности глукозе или развој пре-дијабетеса запажају се касније у односу на остале компоненте метаболичког синдрома, док пак инсулинска резистенција представља ранији облик абнормалности метаболизма глукозе код гојазне деце (254). У ствари, повећање тежине код деце и адолесцената сматра се „акцелератором“ развоја дијабетес мелитуса типа 2 у поменутој популацији (153).

Инсулинска резистенција се приближно може одредити концентрацијом инсулина наште, а прецизнија мерења обухватају еугликемијски хиперинсулинемијски кламп, тест супресије инсулином, интравенски тест инсулинске толеранције, као и HOMA модел (Homeostasis Model Assessment). Дуго је времена хиперинсулинемијски кламп представљао „златни стандард“, међутим, обзиром да је скуп и компликован, изводи се у малом броју здравствених установа и није погодан за већи број испитаника односно праћење болесника.

Велики значај у последње време придаје се тзв. „Хомеостатском моделу мерења“, који подразумева мерење одговарајућих параметара и одређивање индекса инсулинске сензитивности. HOMA модел (16) је погодан за већи број испитаника. Из измерене концентрације инсулина и глукозе може се одредити индекс инсулинске резистенције и степен односно проценат дисфункције бета-ћелија. У новијим радовима све је присутније мишљење да примена индекса може бити једнако добра или чак боља него референтне методе (255). Bonora и сарадници сматрају да је HOMA-IR индекс једнако прецизан као „кламп“ код пацијената са различитим степеном поремећаја толеранције глукозе и инсулинске осетљивости (256). Наведени индекс израчунава се по формули: $HOMA=(Gly0(mmol/l)xIns0(\mu IU/ml))/22.5$.

Првобитно је QUICKI индекс одређиван као инверзни однос производа нивоа глукозе и инсулина наште, а математичка формула која је сада у употреби представља логаритамски облик нивоа глукозе и инсулина наште (257). Услов за коришћење QUICKI индекса је популација која има очувану бета-ћелијску функцију, а израчунава се по моделу: $QUICKI=1/log(Ins0(\mu IU/ml))+log(Gly0(mg/dl))$. У калкулацији, коришћена је конверзија јединица гликемије mmol/l у mg/dl по формули mg/dl=mmol/lx18.0182.

Мада је значајнија разлика при поређењу вредности гликемије наште учесника из праћених група изостала у нашој студији, при компарацији вредности гликемије у 120.-ом минуту она је била присутна. У погледу вредности инсулинемија наште, затим инсулинемије у 120.-ом минуту и хомеостатских индекса инсулинске резистенције, значајност у разлици била је високо сигнификантна.

Кортизол је хормон коре надбубрежне жлезде који учествује у регулацији бројних физиолошких функција организма. Глукокортикоиди генерално имају значајну улогу у регулацији крвног притиска, метаболизму воде и соли, угљених хидрата и масти, као и запаљењу односно имуном одговору (258). Концентрација кортизола у плазми важан је маркер биолошког ефекта глукокортикоида, а одређена је секрецијом кортизола из коре надбубрежне жлезде под контролом ACTH са једне стране, односно метаболичким клиренсом кортизола са друге стране (259).

У највећем проценту, учинак кортизола је супротан учинку инсулина (258). Код здравих особа, показано је да постоји инверзна корелација између диурналног ритма кортизола и секреције инсулина (260). Такође, сматра се да глукокортикоиди и кортизол могу инхибирати секрецију инсулина (260), али постоје подаци који иду у прилог ставу да кортизол може узроковати инсулинску резистенцију (261).

Anagnostis и сарадници су указали на значајну улогу кортизола у настанку метаболичког синдрома (262). Уочена је појачана активност осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда код особа са развијеним метаболичким синдромом, што може бити последица изложености хроничном стресу или мале тежине на рођењу. Такође, познато је да гликокортикоиди помажу диференцијацију и пролиферацију ћелија адипоцита (263), као и да су њихови рецептори присутни у већем броју у висцералном него у поткожном масном ткиву (264), услед чега повећана изложеност кортизолу доприноси појачаној акумулацији масти у висцералним депоима. Са друге стране, секреција кортизола није само централно регулисана. Активност 11 бета хидроксистероид дехидрогеназе-1 на ткивном нивоу такође утиче на метаболизам кортизола, а њена повећана активност у масном ткиву и јетри може допринети развоју метаболичког синдрома.

Khani и сарадници указали су на значајан утицај кортизола на стимулацију глуконеогенезе (265). Повишен ниво кортизола који може да настане у склопу метаболичког синдрома, доприноси интензивирању глуконеогенезе у јетри и поремећеном метаболизму глукозе.

Како тиреоидни хормони имају значајну улогу у регулацији бројних метаболичких процеса у организму, многа истраживања указују и на повезаност са компонентама метаболичког синдрома (266,267,268). Последњих година интересантна су истраживања која утврђују везу између метаболичког синдрома и структурних и функционалних промена на штитастој жлезди (266). Већина студија указује на корелацију гојазности и функционисања штитасте жлезде, а испитивања су показала да је серумски ниво TSH повишен код гојазних пацијената, односно да је у позитивној корелацији са ИТМ и обимом струка (269,270). Неки аутори заступају став да се главни патофизиолошки механизам огледа у дејству појединих медијатора из масног ткива који стимулишу активацију хипоталамус-хипофиза-тиреоидеа осовине и повећавају секрецију TSH (271). Сматра се да је у основи механизма веза између лептина и тиреоидних хормона, у смислу његовог утицаја на негативну повратну регулацију тиреоидних хормона, обзиром да лептин регулише експресију TRH. Најновија истраживања показују да се лучење лептина повећава експоненцијално са степеном гојазности (272). Инсулин повећава укупан ниво лептина (273). Дакле, повећање гојазности заједно са инсулинском резистенцијом код пацијената са метаболичким синдромом доводи до повећања вредности TSH деловањем лептина (274). Многа истраживања на животињама и људима указала су да дејство TSH у масном ткиву изазива диференцијацију преадипоцита у адипоците и стимулише адипогенезу. Сва ова истраживања иду у прилог теорије да између лептина и функционисања хипоталамус-хипофиза-тиреоидеа осовине постоји сложен узајамни однос (275).

Roos и сарадници су анализирали повезаност између функције штитасте жлезде, нивоа серумских липида и инсулинске резистенције као значајних компоненти метаболичког синдрома (268). Утврђена је значајна веза између нивоа FT4 (унутар нормалних вредности) и липида, а у складу са раније уоченом повезаношћу субклиничке хипотиреозе и хиперлипидемије. Прецизније, ниже, али „нормалне“ вредности FT4, удружене су са развојем инсулинске резистенције, односно повећаним ризиком за развој кардиоваскуларних болести (268).

Обољење штитасте жлезде представља значајан фактор ризика за настанак артеросклеротичних кардиоваскуларних болести (276). Ово се несумњиво односи на испољену хипотиреозу, али постоје различита мишљења о утицају субклиничке хипотиреозе (277,278). Сама повезаност се може објаснити дејством тиреоидних хормона на метаболизам масти, али и њиховим утицајем на вредности крвног притиска.

Многа истраживања су указала на значајан утицај хипотиреозе на повећање вредности укупног холестерола, LDL холестерола и крвног притиска (277,278). Патофизиолошки механизам настанка хиперхолестеролемије код клиничке хипотиреозе може се објаснити смањењем вредности FT3 хормона, што доводи до смањења броја LDL рецептора на површинским ћелијама јетре (277,279) и последично смањеног катаболизма LDL холестерола (280).

Поједине студије упоређивале су однос између инсулинске резистенције, као значајног фактора у настанку метаболичког синдрома и функције штитасте жлезде (281). Утврђено је да концентрације FT3 хормона утичу на продукцију инсулина и хиперинсулинемију (281), као и да су нешто ниже вредности FT4 хормона (али у границама нормале) повезане са израженом инсулинском резистенцијом. Значајно је и сазнање да инсулинска резистенција мења однос нивоа TSH и LDL холестерола (282). Ниже, нормалне вредности FT4 су повезане са вишим вредностима триглицерида, нижим вредностима HDL холестерола и абдоминалном гојазношћу. У целини, функција штитасте жлезде има велики значај у испољавању главних фактора, који су уједно и критеријуми за настанак метаболичког синдрома, као и да су особе са нижом нормалном функцијом штитасте жлезде у повећаном ризику за настанак кардиоваскуларних болести (268).

Ayturk и сарадници испитивали су постојање функционалних и структурних промена на штитастој жлезди код особа са метаболичким синдромом (283). Утврђено је да су пацијенти са метаболичким синдромом имали сигнификантно увећање штитасте жлезде дијагностиковано ултразвучним мерењем, као и већу преваленцију тиреоидних нодуса у односу на пацијенте без поменутог патофизиолошког поремећаја. Такође, показана је корелација ИТМ и запремине штитасте жлезде (284).

У нашој студији, сем у вредностима кортизола измереним у јутарњим часовима када је утврђена сигнификантна различитост између групе случајева са метаболичким синдромом и групе гојазних испитаника, у погледу компарације вредности кортизола измерених у поподневним часовима, а затим вредности FT4, FT3 и TSH, значајнија различитост је изостала.

Микроалбуминурија представља излучивање малих, али патолошких количина албумина у урину у интервалу од 30 до 300 mg/24 часа (11). Значајан је маркер ране фазе бубрежног оштећења у шећерној болести која претходи појави клинички манифестне дијабетесне нефропатије (285), повишеног кардиоваскуларног морбидитета и морталитета болесника (286), а удружена је са инсулинском резистенцијом, централном гојазношћу и атерогеном дислипидемијом (287).

Резултати појединих студија указали су на висок степен повезаности микроалбуминурије и метаболичког синдрома, односно доминантну корелацију са хипертензијом као критеријумом за настанак метаболичког синдрома и то вероватно услед раног бубрежног ефекта развијене хипертензије (288). Sheng и сарадници сматрају да постоји висок степен повезаности са, пре свега, вредношћу дијастолног притиска и нивоом гликемије наштину (289).

Nguyen и сарадници заступају став да гојазност доводи до повећања интрагломеруларног капиларног притиска и следственог повећања гломеруларне филтрације, што трајно оштећује бубрежну функцију (290). Такво стање удружено са хипертензијом и/или патолошким вредностима гликемије наште додатно доводи до ендотелне дисфункције праћене микроалбуминуријом. У складу са претходним, микроалбуминурија се сматра показатељем генерализоване ендотелне лезије који одражава општи ендоваскуларни поремећај пермеабилности односно бубрежне функције (291).

Sanad и сарадници су у епидемиолошкој студији коју су спровели анализирајући искључиво гојазну децу, утврдили учесталост микроалбуминурије од 14,7% (292). Код те деце су запажени и већи обим струка, повишен крвни притисак, висок ниво триглицерида, ниске вредности HDL, инсулинска резистенција и повишене вредности глукозе наште у односу на гојазну децу са „нормоалбуминуријом“, што иде у прилог микроалбуминурије као раног индикатора болести бубрега односно метаболичког синдрома.

Мада су мишљења о микроалбуминурији као компоненти метаболичког синдрома још увек различита (180,293), о њеном значају у домену метаболичког синдрома говори и чињеница да се по новијим препорукама Светске здравствене организације овај поремећај треба укључити у само дефинисање наведеног патофизиолошког синдрома (11).

Резултати нашег истраживања такође иду у прилог микроалбуминурије као значајног маркера дијагностиковања метаболичког синдрома код деце и адолесцената, обзиром да су показали да постоји високозначајна разлика у вредностима поменутог параметра при поређењу групе испитаника са метаболичким синдромом дијагностикованим према IDF критеријумима и групе гојазних учесника у истраживању.

Watanabe и сарадници су указали на евидентну повезаност присуства метаболичког синдрома и пораста вероватноће развоја атријалне фибрилације (АФ) код одраслих, при чему сам степен корелације расте са бројем присутних компоненти поменутог (294). Компонентарни удео самом настанку атријалне фибрилације остаје дискутабилан, међутим, опште је прихваћено да је хипретензија, на пример, познат фактор ризика (294). Значај гојазности, као могућег фактора ризика за развој АФ, није у потпуности разјашњен (295), а још мање се зна о доприносу повишених вредности триглицерида, снижених вредности HDL-a и нетолеранцији глукозе као изолованим компонентама метаболичког синдрома.

У нашем истраживању није показана значајнија разлика у учесталости ЕКГ патолошких налаза код деце и адолесцената из групе са метаболичким синдромом и гојазне групе, а најучесталији патолошки налази се свакако могу, или бар делимично, објаснити присутним повишеним крвним притиском, гојазношћу, физичком неактивношћу и осталим факторима ризика.

Безалкохолно масна јетра једна је од значајних манифестација метаболичког синдрома, а у битној је вези са инсулинском резистенцијом (212). Иако није укључена као критеријум за дефинисање метаболичког синдрома, многа истраживања указују на њену улогу у настанку инсулинске резистенције и самог метаболичког синдрома. Представља почетни стадијум обољења јетре која може прогредирати у цирозу или чак и хепатоцелуларни карцином (296). Јетра има евидентну улогу у одржавању хомеостазе глукозе и липида. Поједине студије су показале да вредност ALT-а може да буде повишена као последица акумулације масти у јетри, због различитих метаболичких абнормалности или запаљења која нарушавају инсулинску сигнализацију у јетри (217).

Резултати нашег испитивања иду у прилог потребе за што ранијим ултразвучним прегледом стања јетре код гојазне деце, обзиром да су показали да је учесталост стеатозе јетре значајно већа код испитаника са метаболичким синдромом у односу на групу гојазне деце и адолесцената, али и указали на њено значајно место у домену настанка метаболичког синдрома и свакако релевантну улогу масне јетре у раној дијагностици истог.

Прегледом очног дна може се препознати почетак многих очних, али и системских болести попут повишеног крвног притиска и дијабетеса. Хипертензија као један од критеријума метаболичког синдрома, уколико је дуготрајна и висока може да изазове промене на очном дну у виду ретиналног крварења, ексудата и едема папиле. Keith и сарадници (297) су тридесетих година прошлог века класификовали хипертензивне промене на ретини у четири степена, међутим данас се већина хипертензивних пацијената идентификује у раној фази болести, тако да су хеморагије и ексудати (степен 3) или пак, папилоедем (степен 4), веома ретка појава. Насупрот наведеном, степен 1 (фокално или природно опште сужење артериола) и степен 2 (артериовенско укрштање) ретиналних промена су много чешћи од маркера оштећења органа са доказаним клиничким значајем (хипертрофија леве коморе, плакови каротида и микроалбуминурија) (298), мада се прогностичка вредност тих блажих степена ретинопатије откривене фундоскопијом доводи у питање (299). Разлог томе је да ове промене наизглед представљају веома неспецифичне промене артериола, осим можда код младих пацијената код којих треба обратити пажњу на девијације у односу на сасвим нормалну ретину. За разлику од њих, ретиналне промене степена 3 и 4 повезане су са повећаним ризиком од кардиоваскуларних поремећаја (300).

Преглед очног дна укључује преглед стакластог тела, папиле (почетак видног живца), крвних судова мрежњаче, макуле (жуте мрље) и периферних делова мрежњаче (ретине). Преглед очног дна је саставни део комплетног прегледа ока. Редовни прегледи очног дна су неопходни код болесника са дијабетесом, дегенерацијом макуле, повећаним крвним притиском и бројним другим болестима ока. Селективније методе за објективно истраживање оштећења ока такође су проучаване и развијене. Дигиталне фотографије ретине могу да се анализирају помоћу полуаутоматског програма који одређује геометријске и тополошке особине артериола и венског стабла. Овом методом су откривене тополошке промене ретиналне васкуларизације изазване хипертензијом, а показала је и да сужења артериола и венула ретине могу да претходе развоју хипертензије (301).

У нашем истраживању комплетним прегледом ока, са посебним освртом на стање очног дна, нису утвђени патолошки налази код деце и адолесцената из праћених група.

Пораст преваленције гојазности код деце и адолесцената евидентан је последњих година како у развијеним земљама, тако и у земљама у транзицији, а водећим разлозима могу се сматрати савремени „седелачки" начин живота, смањена физичка активност и учесталије конзумирање брзе хране и енергетски богатих напитака (17). Према неким подацима, дистрибуција стања ухрањености деце према узрасту показује да је гојазност заступљенија код дечака у узрасним групама од 7, 12, 13 година, а код девојчица у узрасним групама 9, 10, 14, 15 година живота (302). Запажена је висока преваленција гојазности код девојчица у препубертетском периоду, која се објашњава успоренијим растом у овом периоду (303,304), али и у периоду после најчешћег времена добијања менархе, када просечно виши, адултни ниво естрогена условљава специфично депоновање масног ткива на предилекционим местима и формирање типичног феምининог изгледа (303), док је код дечака већа учесталост гојазности присутна у раном школском и препубертетском узрасту, обзиром да је то период успоренијег „раста у висину" (304).

Обзиром да се највећи део масног ткива развија и диференцира током последње 4 гестацијске недеље, извесно је да ће новорођенчад са различитом дужином гестације, као и она рођена са различитом телесном масом, имати и различит садржај резерви масног ткива, што би могло бити предуслов за развој гојазности у каснијем узрасту (305). Сматра се да је преваленција развоја метаболичког синдрома значајно виша код гојазне деце рођене „велике за гестацијску доб" (306). Мада се и мала тежина на рођењу по неким подацима може сматрати предиспонирајућим фактором за обољења као што су гојазност или поремећај регулације гликемије (36), истраживање рађено на нашем поднебљу показало је да ни дужина трајања гестације, као ни телесна маса на рођењу значајно не утичу на стање ухрањености деце нити на развој гојазности (302), што иде у прилог чињеници да фактори генетске и егзогене природе имају доминантнију улогу у настанку гојазности као уводника у потенцијално много озбиљнији поремећај здравственог стања као што је, између осталог, метаболички синдром (304,307).

Присуство гестацијског дијабетеса мајке сматра се једним од чинилаца који могу допринети расту ризика гојазности односно дијабетеса типа 2 код деце (35). Новија истраживања иду у прилог и развоја метаболичког сидрома код детета дијабетичне мајке али рођеног као „велико за гестацијску доб“ (308).

Интересантни су резултати истраживања везани за однос стања ухрањености деце и редоследа њиховог рођења у породици. Подаци из поједних студија су показали да је међу трећерођеном и касније рођеном децом гојазност значајно мање заступљена него код остале две категорије деце (307), док пак, резултати других (304,305) иду у прилог супротном ставу. Наиме, обично су старија деца у сиромашнијим породицама силом прилика фаворизована по питању исхране, па су, према томе у већем ризику за развој гојазности, док је, са друге стране, учесталост гојазности већа међу млађом децом у добростојећим породицама обзиром да се њима, као „мезимцима“ нуди више хране, нарочито слаткиша (304).

Ставови по питању корелације типа исхране у периоду одојчета и њене реперкусије на развој гојазности у каснијем животном добу веома су контраверзни. У ранијем периоду доминирала је хипотеза да се током прве године живота комплетира укупни број адипоцита, и да хиперцелуларна гојазност, која се развије у овом периоду, носи већи ризик за настанак трајне гојазности (309). Данас, вероватнијом се сматра претпоставка да је дужина трајања гојазности, а не сам узраст у коме се она развија, пресудни фактор у одређивању броја адипоцита (304,305). De Armas и сарадници су у свом истраживању, које се базирало на процени корелације исхране мајчиним млеком и преваленције гојазности односно развоја метаболичког синдрома код гојазне деце и адолесцената, показали да је исхрана мајчиним млеком дужа од три месеца удружена са нижим степеном гојазности, мањим обимом струка и значајно мањим бројем могућих компликација удружених са метаболичким синдромом у детињству и адолесценцији, као и да се чак 64% деце са комплетном сликом метаболичког синдрома хранило адаптираним млеком (310). Нису усамљени ни ставови да облик ране исхране у детињству може да утиче на развој гојазности у каснијем добу (311). Вештачка исхрана наиме поспешује степен постнаталног раста и накнадни каснији, знатно интензивнији развој гојазности код пуније деце и адолесцената, док је пак, исхрана мајчиним млеком у корелацији са мањим интензитетом раста и мањим степеном гојазности. Већи садржај протеина у адаптираном млеку, у поређењу са количином истих у мајчином млеку, сматра се значајним фактором који утиче на бржи раст у новорођеначком периоду. Са друге стане, исхрана путем мајчиног млека остварује протективни ефекат на развој гојазности код деце и редукцијом нивоа инсулина у плазми, значајним снижењем резерви масти, као и превенцијом прекомерног раног развоја адипоцита (311).

На стање ухрањености свакако треба гледати као на симбиозу утицаја како генетских, тако и фактора спољашње средине. Како деца и адолесценти свакако живе у сличним условима са генетски најближима - родитељима, браћом и/или сестрама, реално је тешко проценити значај појединих фактора током развоја гојазности. Утврђена већа учесталост гојазности међу децом гојазних родитеља иде у прилог значајног утицаја генетских фактора на развој гојазности (39,304), међутим, већи удео гојазних мајки у пропорцији гојазних родитеља, указује и на значај фактора спољашњег окружења у патогенези гојазности, обзиром да мајкама најчешће припада породична улога у припреми хране, исхрани деце, па самим тим и формирању њихових навика у исхрани и склоности преобимној исхрани.

Улога стреса у настанку многобројних патофизиолошких поремећаја, и нама од интереса метаболичког синдрома, нарочито у модерном добу свакако постаје несумњива. Kaufman и сарадници су, на основу истраживања на мајмунима, утврдили да стрес у раном животном добу, посебно у току кључног неуролошког развоја, доводи до ране појаве гојазности и инсулинске резистенције (312). Они су показали да рани стрес младих мајмуна узраста од 3 до 5 месеци старости, у смислу несигурности по питању хране и мајчине бриге доводи до поремећаја на нивоу осе хипоталамус-хипофиза-надбубрег. У односу на нормално гајене мајмуне, група која је излагана стресу имала је касније већу тежину, већи индекс телесне масе, обим стомака и знаке инсулинске резистенције. Упркос бројним недостацима испитивања утицаја стреса код животиња, а с обзиром на природу његове сложености код људи, значај тих експеримената је несумњив. Bjorntorp и сарадници сматрају да стрес има велики значај у настанку абдоминалне гојазности, инсулинске резистенције, липидних поремећаја и других манифестација метаболичког синдрома, што је у вези са повећањем секреције гликокортикоида, али су додатано указали на несумњиву повезаност примарне хипертензије и метаболичког синдрома у условима стреса (313). Како је број доказа који иду у прилог ставовима да за многобројне болести настале у каснијем, одраслом животном добу порекло треба тражити у детињству у интензивном порасту, стрес се сматра значајним узрочником не само менталних болести већ и значајним фактором за развој бројних патофизиошких поремећаја и из домена метаболичког синдрома (314). У истраживањима спроведеним у Гетеборгу утврђено је да више од трећине педесетогодишњих мушкараца има карактеристике метаболичког синдрома, уз установљену високу учесталост поремећаја расположења као што су фрустрација, анксиозност и депресија (313).

Различита испитивања показала су да се код људи у стресним ситуацијама активирају механизми одбране и/или пораза. За активацију првог механизма одговорни су катехоламини, а другог, гликокортикоиди. Зависно од доживљаја стресне ситуације, у различитој мери заступљени су један или оба механизма. Сматра се да доминантна активација првог механизма чешће доводи до настанка примарне хипертензије, а другог, до настанка инсулинске резистенције, дислипидемије, абдоминалне гојазности односно метаболичког синдрома, мада су често оба утицаја испреплетана (315). У свакодневном животу, иако су људи често изложни различитим изазовима, захваљујући адекватној реакцији организма те промене могу да буду благе и пролазне. У случају када ментални изазови постану дуготрајни, интензивни неурохуморални одговори организма могу да проузрокују сметње које последично могу да доведу до настанка примарне хипертензије, метаболичког синдрома или других узрока превремене смрти.

Од круцијалног значаја је поново истаћи да су многи истраживачи указали на значај редовне физичке активности у погледу редукције ризика за настанак дијабетеса, гојазности, метаболичког синдрома (316), односно смањења развоја анксиозности или депресије. Meredith и сарадници у свом истраживању показали су да редовно вежбање значајно снижава крвни притисак (317). Наиме, утврђено је да само 40 минута вожње бициклом, три пута недељно, за месец дана значајно смањује средњу вредност артеријског крвног притиска код млађих мушкараца који воде седелачки начин живота (317). Истраживање спроведено на пацијентима са дијагностикованом хипертензијом показало је да 2 до 3 сата ритмичких вежби, три пута недељно, може да снизи повишени притисак код пацијената у истом степену као и антихипертензивни лекови (318,319). Поред наведеног, значај редовне физичке активности огледа се и у побољшању функција имунолошког система и смањењу броја фактора ризика релевантних за настанак метаболичког синдрома (314). Значајно смањење физичке активности у савременом начину живота корелира са прогресивним повећањем поменутих поремећаја, у прилог чему иду и ставови да се гојазност и хипертензија ретко срећу у примитивнијим групама и народима изолованим од „изложености стресу“ савременог друштва, па се ове болести с правом називају „болестима цивилизације“. У епилогу, наведене „болести цивилизације“ представљају маладаптивне одговоре на суптилне психолошке стресоре и седелачки начин живота, односно представљају промене које су настале током миленијума еволуције људске врсте, под контролом веома сложених механизама и утицајем различитих узрочно-последичних веза. Ипак, располажући различитим актуелним и стицањем нових сазнања, акценат треба ставити на превенцију или евентуално успорење њихове експресије и могућег настанка бројних здравствених компликација.

Резултати нашег истраживања указали су на телесну масу мајке односно индекс телесне масе оца/мајке као могуће факторе ризика од значаја за развој метаболичког синдрома код деце и адолесцената, обзиром да су показали да постоји сигнификантна разлика у вредностима поменутих параметара при поређењу родитеља групе испитаника са метаболичким синдромом дијагностикованим према IDF критеријумима и групе гојазних учесника у истраживању. На слично размишљање наводи и значајност у разлици у вези са заступљеношћу повишених вредности холестерола/триглицерида односно присуство дијабетес мелитуса типа 2 у породицама компарираних група. У погледу изложености стресогеном догађају у породици, „модерно“ друштво у нашим социоекономским условима свакако је тешко изоловати његовом утицају, али је овде потребно напоменути да је у нашој студији учесталост поменутог фактора ризика, утврђена анамнестичким путем, значајно била виша у породици деце и адолесцената са метаболичким синдромом у односу на породице гојазне деце и адолесцената.

Аналитичким приступом факторима ризика везаних за трудноћу мајки учесника у истраживању, резултати су показали да су мајке деце и адолесцената у односу на мајке гојазних учесника у истраживању значајно чешће боловале од гестацијског дијабетеса, на шта свакако треба додатно обратити пажњу при анализи могућих фактора ризика, обзиром да се овај фактор ризика доминантно и издвојио од осталих применом мултиваријационог аналитичког модела. Интересантно је поменути утврђену знатно већу учесталост пушења цигарета мајки у трудноћи односно учесталост токолитицима одржаваних трудноћа мајки деце са метаболичким синдромом у односу на мајке гојазне деце. У наставку, од значаја је истаћи да је исхрана мајчиним млеком у првих 6 и више месеци живота била евидентно мање заступљена у деце са метаболичким синдромом у односу на гојазну, као и на чињеницу да се поменути фактор ризика доминантно и издвојио од осталих применом мултиваријационог аналитичког модела.

Аналитички приступ удружености између симптома/знакова депресије и метаболичког синдрома представља актуелну тему новијих истраживања. Конкретнија сазнања о поменутој корелацији делимично ограничава чињеница да су она углавном базирана на ограниченим групама средовечних учесника. Сходно резултатима истраживања које су спровели Koponen и сарадници, метаболички синдром може имати улогу значајног предиспонирајућег фактора за развој депресије (320), чему додатно иде у прилог став да адекватна превенција и терапијски приступ поменутом синдрому могу имати круцијални значај у превенцији развоја депресије. Док је степен асоцијације депресије и метаболичког синдрома код мушкараца знатно слабији, код жена су симптоми депресије удружени са повећаним ризиком за развој метаболичког синдрома, а водећу компоненту синдрома, која доминантно корелира са развојем депресивних симптома, представља гојазност (321). Такође, утврђено је да жене које су боловале од метаболичког синдрома у детињству испољавају виши степен депресивних симптома у одраслом добу у односу на оне без метаболичког синдрома у поменутом периоду живота (321). Наведени подаци иду у прилог чињеници да је удруженост депресивних симптома и метаболичког синдрома вероватно бидирекционална, међутим, сматра се да интревенције превенције развоја и метаболичког синдрома и депресивности треба свакако што пре предузимати, обзиром да се корени њихове асоцијације готово сигурно стварају и налазе у детињству.

Наше истраживање је показало да се деца и адолесценти из групе са метаболичким синдромом одликују вишим, али не статистички значајно различитим степеном присуства депресије у односу на ону из групе гојазних. Узимајући и обзир чињеницу да су припадници обе праћене групе задовољавали императивни критеријум за укључивање у истраживање - гојазност, корелација развоја метаболичког синдрома и депресивних симптома, обзиром на немогућност елиминације свих потенцијалних фактора ризика за развој депресивности не може се потпуно искључити, а тиме и директно одбацити став да се процени степена депресије код деце и адолесцената који су под ризиком за развој поменутог синдрома, у циљу прецизније дијагностике и адекватне превенције треба приступити, сходно условима, што је раније могуће.

6. ЗАКЉУЧЦИ

- Присутво бројних потенцијалних фактора ризика за развој метаболичког синдрома код деце и адолесцената доминантна је одлика овог комплексног патофизиолошког ентитета, а сам покушај њиховог јасног разграничења или евентуалног заступања постулата апсолутног чиниоца - узрочника, унапред је осуђен на неуспех.
- Присуство гестацијског дијабетеса мајке као и изостанак исхране мајчиним млеком у првим месецима живота новорођенчета могу се сматрати релевантним факторима који доприносе расту ризика за развој метаболичког синдрома код припадника педијатријске популације. Чиниоци као што су висока телесна маса мајке, индекс телесне масе оца односно мајке, затим повишене вредности холестерола/триглицерида, постојање дијабетес мелитуса типа 2 као и стресогеног догађаја у породици, „одржаваност" трудноће и пушење цигарета мајке у трудноћи могу бити потенцијални предиспонирајући фактори које такође треба јасно сагледати и анализирати у циљу правовременог и адекватног дијагностичког приступа метаболичком синдрому код вулнерабилне деце и адолесцената.
- Микроалбуминурија се може сматрати значајним клиничким маркером ране идентификације метаболичког синдрома код деце и адолесцената.
- Припадници педијатријске популације са метаболичким синдромом, поред карактеристичних параметара из домена критеријума дијагностиковања, одликују се и сигнификантно вишим бројем леукоцита у крви, односно значајно вишим вредностима мокраћне киселине, ALT-а, GGT-а, гликозилираног хемоглобина А1ц, укупног холестерола и LDL-а у односу на гојазну децу и адолесценте компаративне узрастне доби, сходно чему аналитички приступ поменутим хематолошким и лабораторијским параметрима може имати респектабилну улогу у адекватном раном дијагностиковању развоја поменутог синдрома.
- Један од најчешће коришћених показатеља запаљења у клиничкој пракси, Ц реактивни протеин, не представља апсолутно валидни индикатор диференцијације гојазности у метаболички синдром, односно није поуздани показатељ развоја матаболичког синдрома код деце и адолесцената.

- Хиперинсулинемија утврђена током оралног теста толеранције глукозе са инсулинемијама могући је индикатор развоја инсулинске резистенције код деце и адолесцената са метаболичким синдромом, чему адекватно додатно иду у прилог и вредности HOMA и QUICKI.
- У складу са корелацијом значајно повишених вредности кортизола измерених у јутарњим часовима и развоја метаболичког синдрома код припадника педијатријске популације, аналитички приступ вредностима поменутог хормона коре надбубрежне жлезде може бити од релевантног значаја у квалитету идентификације гојазне деце и адолесцената са ризиком за његов развој.
- Један од релативно валидних индикатора развоја метаболичког синдрома је појава акантозе (Acanthosis nigricans), а сам значај њене ране детекције огледа се у индукцији примене правовремених корективних мера за спречавање настанка развоја бројних потенцијалних компликација у каснијем, одраслом животном добу.
- Рани ултразвучни приступ стању јетре код гојазне деце односно утврђивање присуства масне јетре код деце и адолесцената под ризиком за развој метаболичког синдрома поступак је од потенцијалног значаја како у раној детекцији истог, тако и превенцији развоја његових даљих, могућих компликација.
- Јасна корелација развоја депресије и самог метаболичког синдрома у педијатријској популацији остаје дискутабилна, обзиром на немогућност апсолутне елиминације потенцијалних чинилаца који могу да утичу на развој депресивности у конкретном случају истраживања.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Caprio S, Weiss R. The metabolic consequences of childhood obesity. Best practice and Research Clinical Endocrinol Metab 2005; 19(3): 405-19.
2. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka “mie-Hyperurika” miesyndrom. Zentralblatt fuer Innere Medizin 1923; 44: 105-27. (In German)
3. Vague J. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. 1947. Obes Res 1996; 4(2): 201-3.
4. Camus JP. Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisyndrome. Rev Rhum Mal Osteoartic 1966; 33(1): 10-4.
5. Haller H, Hanefeld M, Naumann HJ, Kunze D, Wehner J. Statistical studies on the pathogenesis of the fatty liver in diabetics. Z Gesamte Inn Med 1967; 22(2): 41-8.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37(12): 1595-607.
7. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14(3): 173-94.
8. Bjorntorp P. Etiology of Metabolic Syndrom. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, editors. Handbook of Obesity. New York: Marcel Dekker; 1998; p.573-600.
9. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149(7): 1514-20.
10. Nikolic A, Nikolic D, Stanimirovic V. The metabolic syndrome X or insulin resistance syndrome Vojnosanit Pregl 2007; 64(1): 45-51.
11. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-53.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program

(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285(19): 2486-97.

13. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999; 16: 442-3.
14. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract 2002; 9: 236-52.
15. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? Circulation 2000; 102: 179-84.
16. 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: 412-19.
17. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006; 23: 469-80.
18. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotl Coronary Prevention Study. Circulation 2003; 108: 414-9.
19. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. J Pediatr 1987; 110: 481-7.
20. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3790-4.
21. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004; 350: 2362-74.
22. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz Wh. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157: 821-7.
23. Cruz M, Weigensberg M, Huang T, Ball G, Shaibi G, Goran M. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 108-13.
24. Ford Es, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. Diabetes Care 2005; 28: 878-81.

25. Zimmet P, Alberti K, George MM et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents-an IDF consensus report. Pediatric Diabetes 2007; 8: 299-306.
26. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33(2): 351-75.
27. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. Natl Health Stat Report 2009; 13: 1-7.
28. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24: 683-9.
29. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The Metabolic Syndrome. Lancet 2005; 365: 1415-28.
30. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? Diabetes Care 2004; 27: 2676-81.
31. Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. Obes Rev. 2004; 5 (Suppl 1): 4-104.
32. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 2006; 295: 1549-55.
33. Lissau I, Overpeck MD, Ruan JW, Due P, Holstein BE, Hediger ML. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004; 158: 28-33.
34. Srinivasan S, Meyers, Berenson G. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. Diabetes 2002; 51: 204-9.
35. Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC. Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. Diabetes Care 1993; 16 (Suppl.1): 310-4.
36. Wei JN, Sung FC, Li CY et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. Diabetes Care 2003; 26: 343-8.
37. Pettitt D, Forman M, Hanson R, Knowler W, Bennett P. Breast feeding in infancy is associated with lower rates of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1997; 350: 166-8.

38. Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life. Diabetologia 2003; 46: 190-4.
39. Abu Sayeed M, Ali L, Hussain MZ, Rumi Ma, Banu A, Azad Khan AK. Effect of socioeconomic risk factors on the difference in prevalence of diabetes between rural and urban populations in Bangladesh. Diabetes Care 1997; 20: 551-5.
40. Maffeis C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-Height Ratio, a Useful Index to Identify High Metabolic Risk in Overweight Children. J Pedatr 2008; 152: 207-13.
41. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. N Engl J Med 1989; 320: 1060-8.
42. Jensen MD, Caruso M, Heiling V, Miles JM. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. Diabetes 1989; 38: 1595-601.
43. Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. Curr Opin Lipidol 2003; 14: 555-9.
44. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. Am J Cardiol 1994; 73: 460-8.
45. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal weight individual revisited. Diabetes 1998; 47: 699-713.
46. Lee S, Janssen I, Ross R. Interindividual variation in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue: influence of measurement site. J Appl Physiol 2004; 97: 948-54.
47. Aubert H, Frere C, Aillaud MF, Morange PE, Juhan-Vague I, Alessi MC. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. J Thromb Haemost 2003; 1: 791-7.
48. Bajaj M, Banerji MA. Type 2 diabetes in South Asians: a pathophysiologic focus on the Asian-Indian epidemic. Curr Diab Rep 2004; 4: 213-8.
49. Tanaka S, Horimai C, Katsukawa F. Ethnic differences in abdominal visceral fat accumulation between Japanese, African-Americans, and Caucasians: a meta-analysis. Acta Diabetol 2003; 40 (suppl 1): S302–S304.
50. Guo Z, Hensrud DD, Johnson CM, Jensen MD. Regional postprandial fatty acid metabolism in different obesity phenotypes. Diabetes 1999; 48: 1586-92.
51. Rosenberg B, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance (metabolic) syndrome in children. Panminerva Med 2005; 47: 229-44.

52. Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. J Pediatr 2004; 145: 445-51.
53. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. Int J Obes (Lond) 2006; 30: 23-30.
54. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 2001; 108: 712-8.
55. Katzmarzyk PT. Waist circumference percentiles for Canadian youth 11–18y of age. Eur J Clin Nutr 2004; 58: 1011-5.
56. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0–16.9 y. Eur J Clin Nutr 2001; 55: 902-7.
57. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. Obes Res 2001; 9: 179-87.
58. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. J Clin Invest 1995; 95: 158-66.
59. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulinresistant state. Diabetes Care 1996; 19: 390-93.
60. Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Van Iderstine SC, et al. Hepatic very low density lipoprotein-ApoB overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in a fructosefed hamster model of insulin resistance. J Biol Chem 2002; 277: 793-803.
61. Foufelle F, Ferre P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. Biochem J 2002; 366: 377-91.
62. Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19 (suppl 1): S16-S21.
63. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, et al. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1819-28.

64. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Increased apo A-I and apo AII fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. J Clin Invest 1991; 87: 536-44.
65. Manzato E, Zambon S, Zambon A, Cortella A, Sartore G, Crepaldi G. Levels and physicochemical properties of lipoprotein subclasses in moderate hypertriglyceridemia. Clin Chim Acta 1993; 219: 57-65.
66. Halle M, Berg A, Baumstark MW, Konig D, Huonker M, Keul J. Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels.Atherosclerosis 1999; 143: 185-92.
67. Kwiterovich PO Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. Am J Cardiol 2002; 90: 30i-47i.
68. Packard CJ. LDL subfractions and atherogenicity: an hypothesis from the University of Glasgow. Curr Med Res Opin 1996; 13: 379-90.
69. Krauss RM. Dense low density lipoproteins and coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 75: 53B-57B.
70. Lada AT, Rudel LL. Associations of low density lipoprotein particle composition with atherogenicity. Curr Opin Lipidol 2004; 15: 19-24.
71. Sacks FM, Campos H. Clinical review 163: Cardiovascular endocrinology: Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4525-32.
72. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 10878-82.
73. Yaney GC, Corkey BE. Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. Diabetologia 2003; 46: 1297-312.
74. Joseph JW, Koshkin V, Saleh MC, et al. Free fatty acid induced beta-cell defects are dependent on uncoupling protein 2 expression. J Biol Chem 2004; 279: 15049-56.
75. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987; 17: 350-57.
76. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. J Clin Invest 1994; 94: 1172-79.

77. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. J Clin Invest 1975; 55: 845-55.
78. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. J Intern Med 2000; 247: 425-31.
79. Engeli C, Schling P, Gorzeniak K et al. The adipose-tissue rennin-angiotensin-aldosterone system: Role in metabolic syndrome? The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2003; 35: 807-25.
80. Redon J, Cifkova R, Laurent S et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. Journal of Hypertension. 2009; 27(3): 441-51.
81. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. J Clin Invest 1991; 87: 2246-52.
82. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. Curr Hypertens Rep 2003; 5: 247-54.
83. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. Diabetes 2003; 52: 2882-87.
84. Sutherland J, McKinnley B, Eckel RH. The Metabolic Syndrome and Inflammation. Metabolic Syndr Rel Disord 2004; 2: 82-104.
85. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocr Rev 2003; 24: 278-301.
86. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr 2004; 92: 347-55.
87. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112: 1796-808.
88. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of fatty liver. Endocrine Reviews. 2008; 29(7): 939-60.
89. Moon B, Kwan JJ, Duddy N, Sweeney G, Bejum N. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation.Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003; 285: 106-115.
90. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 2003; 37: 1202-19.

91. Nawrocki AR, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. Curr Opin Pharmacol 2004; 4: 281-9.
92. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. J Clin Invest 2001; 108: 1875-81.
93. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang CC, Itani SI, Lodish HF, Ruderman. NBEnhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 16309-13.
94. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 29-33.
95. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA 2004; 291: 1730-7.
96. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. Circulation 2005; 111: 747-53.
97. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. Diabetes Obes Metab. 2003; 5(5): 349-53.
98. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. Endocr Regul 2010; 44: 25-36.
99. Onat A, Hergenc G, Sansoy V, et al. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. Atherosclerosis 2003; 168: 81-9.
100. Medina J, Fernandez-Salazar LI, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Diabetes Care 2004; 27: 2057-66.
101. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. JAMA 1991; 266: 3008-11.
102. Graham TE, Yang Q, Bluher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects.N Engl J Med. 2006; 354(24): 2552-63.
103. Rowley K, O'Dea K, Best JD. Association of albuminuria and the metabolic syndrome. Curr Diab Rep 2003; 3: 80-6.

104. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. Endocr Relat Cancer 2006; 13(2): 279-92.
105. Bray GA, Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. Endocrine 2006; 29(1): 109-17.
106. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. Annu Rev Physiol 2005; 67: 259-84.
107. Chrousos GP, Kino T. Glucocorticoid signaling in the cell. Expanding clinical implications to complex human behavioral and somatic disorders. Ann N Y Acad Sci 2009; 1179: 153-66.
108. Chrousos GP: Stress and disorders of the stress system. Nat Rev Endocrinol 2009; 5: 374-81.
109. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies BMC Med. 2011; 9: 48.
110. Vgontzas AN, Chrousos GP: Sleep-disordered breathing, sleepiness, and insulin resistance: is the latter a consequence, a pathogenetic factor, or both? Sleep Med 2002; 3: 389-91.
111. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP: Obesity-related sleepiness and fatigue: the role of the stress system and cytokines. Ann NY Acad Sci 2006; 1083: 329-44.
112. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. Sleep Med Rev 2005; 9: 211-24.
113. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest 2004; 114: 1752-61.
114. Wei Y, Sowers JR, Nistala R, Gong H, Uptergrove GM, Clark SE, Morris EM, Szary N, Manrique C, Stump CS: Angiotensin II-induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells. J Biol Chem 2006; 281: 35137-46.
115. Blendea MC, Jacobs D, Stump CS, McFarlane SI, Ogrin C, Bahtyiar G, Stas S, Kumar P, Sha Q, Ferrario CM, Sowers JR: Abrogation of oxidative stress improves insulin sensitivity in the Ren-2 rat model of tissue angiotensin II overexpression. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 288: E353-E359.
116. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM: The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. Trends Endocrinol Metab 2005; 16: 120-6.
117. Tirosh A, Garg R, Adler GK. Mineralocorticoid receptor antagonists and the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep 2010; 12: 252-7.

118. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. Ann Intern Med 2009; 150: 776-83.
119. Gregor MF and Hotamisligil GS. Adipocyte stress: The endoplasmic reticulum and metabolic disease.Journal of Lipid Research 2007; 48: 1905-14.
120. Krutzfeldt J, Stoffel M. MicroRNAs: a new class of regulatory genes affecting metabolism. Cell Metab 2006; 4: 9-12.
121. Heneghan HM, Miller N, Kerin MJ. Role of microRNAs in obesity and the metabolic syndrome. Obes Rev 2010; 11: 354-61.
122. Hanley AJ, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Zinman B, Haffner SM. Identification of subjects with insulin resistance and beta-cell dysfunction using alternative definitions of the metabolic syndrome. Diabetes 2003; 52: 2740-7.
123. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. Trends Endocrinol Metab 2003; 14: 398-403.
124. Kakuma T, Lee Y, Higa M, et al. Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 8536-41.
125. Minokoshi Y, Kahn BB. Role of AMP-activated protein kinase in leptin-induced fatty acid oxidation in muscle. Biochem Soc Trans 2003; 31: 196-201.
126. Cases JA, Gabriely I, Ma XH, et al. Physiological increase in plasma leptin markedly inhibits insulin secretion in vivo. Diabetes 2001; 50: 348-52.
127. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. Diabetes 2004; 53 (suppl 1): S152-S158.
128. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR et al. Cardiovascular health in childhood: a statemen for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovas-cular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2002; 106: 143-60.
129. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations: the Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. Pediatrics 1998; 102: E29.
130. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. Circulation. 2003; 107: 1448-53.

131. Kang HS, Gutin B, Barbeau P et al. Physical training improves insulin resistance syndrome markers in obese adolescents. Med Sci Sports Exerc 2002; 34: 1920-7.
132. Shoemaker JK, Bonen A. Vascular actions of insulin in health and disease. Can J Appl Physiol 1995; 20: 127-54.
133. Ribeiro JC, Guerra S, Oliveira J et al. Physical activity and biological risk factors clustering in pediatric population. Prev Med 2004; 39: 596-601.
134. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293: 2873-83.
135. Korner J, Aronne LJ. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2616-21.
136. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL. Behavioral therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 1805-12.
137. Freemark M, Bursey D. The Effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. Pediatrics 2001; 107: E55.
138. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. Metabolism 2001; 50: 1457-61.
139. Kreymann B, Ghatei MA, Burnet P et al. Characterization of glucagon-like peptide-1-(7-36)amide in the hypothalamus.Brain Res 1989; 502: 325-31.
140. Mallare J, Karabell A, Velasquez- Mieyer P, Stender S, Christensen M. Current and Future Treatment of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. Diabetes Spectrum 2005; 18: 220-8.
141. Astrup A, Toubro S. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity. Obes Res 2000; 12: 167S-173S.
142. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Austarlia and New Zealand. Lipid management guidelines-2001. Med J Aust 2001; 175 (Suppl.5): S57-S88.
143. Katzmarzyk PT, Perusse L, Malina RM, Bergeron J, Despres JP, Bouchard C. Stability of indicators of the metabolic syndrome from childhood and adolescence to young adulthood: the Quebec Family Study. J Clin Epidemiol 2001; 54: 190-5.

144. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. Pediatrics 1998; 101: 141-7.
145. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine treatment in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. J Pediatr 1996; 129: 42-9.
146. Simons LA, Sullivan DR. Lipid modifying drugs. Med J Aust 2005; 182: 286-9.
147. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 331-7.
148. Hedman M, Matikainen T, Fohr A, et al. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective clinical follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1942-52.
149. de Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, Kastelein JJ, Stroes ES. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. J Inherit Metab Dis 2003; 26: 343-51.
150. Pearson TA, Denke MA, Mc Bride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community based, randomized trial of ezetimibe added-on to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the Ezetimibe Add-on to Statin For Effectiveness (EASE) Trial. Mayo Clinic Proc 2005; 80: 587-95.
151. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: 555-76.
152. Whitworth JA. Emerging drugs in the management of hypertension. Expert Opin Emerg Drug 2003; 8: 377-88.
153. Cruz ML, Goran MI. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. Current Diabetes Reports 2004; 4: 53-62.
154. Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 1996; 334: 574-9.
155. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24(2): e19-e24.

156. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with T2 DM: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2002; 25: 89-94.
157. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18 (Suppl 2): S10-5.
158. Hastreiter LJ, Micić D. The treatment of metabolic syndrome. Srp Arh Celok Lek. 2006; 134 (11-12): 550-7.
159. Egan J, Rubin C, Mathisen A, Pioglitazone 027 Study Group. Adding pioglitazone to metformin therapy improves the lipid profile in patients with T2DM. Diabetes 1999; 48: A106.
160. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited: An Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. Arch Intern Med. 2010; 170: 1191-201.
161. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499-511.
162. van Dielen FM, Buurman WA, Hadfoune M, Nijhuis J, Greve JW. Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4062-8.
163. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. Circulation 2001; 103: 1933-5.
164. Мартиновић Ј, Дотлић Р, Јанић Д, Јањевић В, Кепески Ђ, Маринковић Ј, Милајић М, Милићевић Ј, Петровић В, Радмановић С, Топла Д, Вучковић М. Телесне мере деце. Зајечај: Медицинска библиотека, 1981.
165. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2402-10.
166. Weissman MM, Orvaschel H, Padian N. Children's symptom and social functioning selfreport scales: Comparison of mothers' and children's reports. Journal of Nervous Mental Disorders 1980; 168(12): 736-40.

167. Faulstich ME, Carey MP, Ruggiero L, et al. Assessment of depression in childhood and adolescence: An evaluation of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children (CES-DC). American Journal of Psychiatry 1986; 143(8): 1024-7.
168. American College of Endocrinology. Insulin resistance syndrome (Position Statement). Endocr Pract 2003; 9 (Suppl 2): 9-21.
169. Vorgucin I, Vlaski J, Naumović N, Katanić D. Comparison of the established definition criteria for diagnosing metabolic syndrome between overweight and obese children in Vojvodina. Vojnosanit Pregl. 2011; 68(6): 500-5.
170. Schwartz RA, Janniger CK. Childhood acanthosis nigricans. Cutis 1995; 55: 337-41.
171. Torley D, Bellus GA, Munro CS. Genes, growth factors, and acanthosis nigricans. Br J Dermatol 2002; 147: 1096-101.
172. Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. Clin Pediatr 1998; 37: 73-9.
173. Matsuoka LY, Wortsman J, Gavin JR, Goldman J. Spectrum of endocrine abnormalities associated with acanthosis nigricans. Am J Med 1987; 83: 719-25.
174. Rendon MI, Cruz PD Jr, Sontheimer RD, Bergstresser PR. Acanthosis nigricans: a cutaneous marker of tissue resistance to insulin. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 461-9.
175. Flier JS, Usher P, Moses AC. Monoclonal antibody to the type I insulin-like growth factor (IGF-I) receptor blocks IGF-I receptor-mediated DNA synthesis: clarification of the mitogenic mechanisms of IGF-I and insulin in human skin fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 664-8.
176. Jain S, Golde DW, Bailey R, Geffner ME. Insulin-like growth factor-I resistance. Endocr Rev 1998; 19: 625-46.
177. Verrando P, Ortonne JP. Insulin binding properties of normal and transformed human epidermal cultured keratinocytes. J Invest Dermatol 1985; 85: 328-32.
178. Rogers DL. Acanthosis nigricans. Semin Dermatol 1991; 10: 160-3.
179. Hud JA Jr, Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD Jr. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. Arch Dermatol 1992; 128: 941-4.
180. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143-421.

181. Danesh J, Collins R, Peto R, Lowe GDO. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. Eur Heart J 2000; 21: 515-20.
182. Ernst E, Matrai A. Altered red and white blood cell rheology in type II diabetes. Diabetes 1986; 35: 1412-5.
183. Graham JJ, Ryall RG, Wise PH. Glycosylated haemoglobin and relative polycythaemia in diabetes mellitus. Diabetologia 1980; 18: 205-7.
184. Linderkamp O, Ruel P, Zilow EP, Hoffman GF. Impaired deformability of erythrocytes and neutrophils in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetologia 1999; 42: 865-9.
185. Hanley AJG, Retnakaran R, Qi T, Gerstein HC, Perkins B, Raboud J, et al. Association of hematological parameters with insulin resistance and b-cell dysfunction in nondiabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3824-32.
186. Simmons D. Increased red cell count in diabetes and pre-diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 90(3): e50-3.
187. Lee YJ, Shin YH, Kim JK, Shim JY, Kang DR, Lee HR. Metabolic syndrome and its association with white blood cell count in children and adolescents in Korea: the 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010; 20(3): 165-72.
188. Wu CZ, Hsiao FC, Lin JD, Su CC, Wang KS, Chu YM, Lee LH, Wang K, Hsia TL, Pei D. Relationship between white blood cell count and components of metabolic syndrome among young adolescents. Acta Diabetol. 2010; 47(1): 65-71.
189. Zapolski T, Waciński P, Kondracki B, Rychta E, Buraczyńska MJ, Wysokiński A. Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory and prothrombotic state in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease. Kardiol Pol. 2011; 69(4): 319-26.
190. Campos-Mondragón MG, Oliart-Ros RM, Méndez-Machado GF, Angulo-Guerrero O. Metabolic Syndrome and its correlation with serum levels of urea, creatinine and uric acid in adults from Veracruz. Rev Biomed 2010; 21 (2): 67-75.
191. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, and Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. Eur J Epidemiol 2003; 18: 523-30.

192. Vuorinen-Markkola H and Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 25-9.
193. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R and Chiesa C. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children European Journal of Endocrinology 2009; 160: 45-52.
194. Ford ES, Li C, Cook S & Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. Circulation 2007; 115: 2526-32.
195. Iwatani M, Wasada T, Katsumori K, Watanabe-Takahashi C, Kamatani N, and Iwamoto Y. Troglitazone decreases serum uric acid concentrations in type II diabetic patients and non-diabetics. Diabetologia 2000; 43: 814-5.
196. Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, Athyros VG, Bairaktari ET, Seferiadis KI, and Elisaf MS. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. Am Heart J 2004; 148: 635-40.
197. Parks EJ and Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. Am J Clin Nutr 2000; 71: 412-33.
198. Savić Lj, Savić D. Koncentracija kalcijuma i fosfora i aktivnost alkalne fosfataze u serumu zdrave dece tokom rasta i razvoja. Med Pregl 2008; LXI (7-8): 393-9.
199. Widhalm K, Holzi M. Changes of alkaline phosphatase, inorganic phosphorus and total calcium in sera of 11 to 17 year old healthy adolescents and their relationship to growth. J Clin Chem Clin Biochem 1985; 23(11): 711-7.
200. Round M, Butcher S, Steel R. Changes in plasma inorganic phosphorus and alkaline phosphatase activity during the adolescent growth spurt. Ann Hum Bioi 1979; 6(2): 129.
201. Krabbe S, Christiansen C, Rodbro P, Transboll. Pubertal growth as reflected by simultaneous changes in bone mineral content and serum alkaline phosphatase. Acta Pediatr Scand 1980; 69(1): 49-52.
202. Bayard M, Bolt J. Boroughs E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Am Fam Physician. 2006; 73(11): 1961-8.
203. Krishnamurthy VR, Baird BC, Wei G, Greene T, Raphael K, Beddhu S. Associations of serum alkaline phosphatase with metabolic syndrome and mortality. Am J Med. 2011; 124(6): 566.e1-7.
204. Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 16093-8.

205. Ollinger R, Bilban M, Erat A, et al. Bilirubin: a natural inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation. Circulation 2005; 112:1030-9.
206. Erdogan D, Gullu H, Yildirim E, et al. Low serum bilirubin levels are independently and inversely related to impaired flow-mediated vasodilation and increased carotid intima-media thickness in both men andwomen. Atherosclerosis 2006; 184: 431–7.
207. Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. Clin Chem 1994;40:18–23
208. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107: 363.
209. Lin LY, Kuo HK, Hwang JJ, Lai LP, Chiang FT, Tseng CD, Lin JL. Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents. Atherosclerosis. 2009; 203(2): 563-8.
210. Sartorio A, Del Col A, Agosti F, et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. Eur J Clin Nutr 2007; 61: 877-83.
211. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 2001; 120: 1183-92.
212. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes 2001; 50(8): 1844-50.
213. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 126(2): 460-8.
214. Chen CL,Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, Wang LY, Sun CA, Lu SN, Chen DS, Chen CJ: Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. Gastroenterology 2008; 135(1): 111-21.
215. Marchesini G, Avagnina S, Barantani EG, Ciccarone AM, Corica F, Dall'Aglio E, Dalle Grave R, Morpurgo PS, Tomasi F, Vitacolonna E. Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. J Endocrinol Invest. 2005; 28(4): 333-9.
216. Kasapoglu B, Turkay C, Bayram Y, Koca C. Role of GGT in diagnosis of metabolic syndrome: a clinic-based cross-sectional survey. Indian J Med Res 2010; 132: 56-61.
217. Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Chen JH, Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. J Zhejiang Univ Sci B 2008; 9(8): 616-22.

218. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2005; 54(3): 603-8.
219. van Vliet M, von Rosenstiel IA, Schindhelm RK, Brandjes DP, Beijnen JH, Diamant M. The association of elevated alanine aminotransferase and the metabolic syndrome in an overweight and obese pediatric population of multi-ethnic origin. Eur J Pediatr. 2009; 168(5): 585-91.
220. Grundy SM. Gamma-Glutamyl Transferase: Another Biomarker for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 4-7.
221. Botton J, Heude B, Andre P, Bresson JL, Ducimetiere P, Charles MA; FLVS Study Group. Relationship between gamma-glutamyltransferase and fat mass in a general population of 8-17 years old children. The FLVS II study. Diabetes Metab. 2007; 33(5): 354-9.
222. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic Fatty Liver, Steatohepatitis, and the Metabolic Syndrome. Hepatology 2003; 37(4): 917-23.
223. Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, et al. Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44:859-64.
224. Marshall SM, Barth JH. Standardization of HbA1c measurements - a consensus statement. Diabetic Med 2000; 17(1): 5-6.
225. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-86.
226. Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG. Intraindividual variation of glycated haemoglobin: implications for diabetes screening and monitoring. Diabetes Care 1998; 21: 261-4.
227. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC Scientific Division, Mosca A, Goodall I, Hoshino T, Jeppsson JO, John WG, Little RR, Miedema K, Myers GL, Reinauer H, Sacks DB, Weykamp CW. Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. Clin Chem Lab Med. 2007; 45(8): 1077-80.
228. Rohlfing CL, Little RR et al. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. Diabetes Care 2000; 23(2): 187-91.
229. Grant T, Soriano Y et al. Community-based screening for cardiovascular disease and diabetes using HbA1c. Am J Prev Med 2004; 26(4): 271-5.

230. DeBoer MD, Gurka MJ. Ability among adolescents for the metabolic syndrome to predict elevations in factors associated with type 2 diabetes and cardiovascular disease: data from the national health and nutrition examination survey 1999-2006. Metab Syndr Relat Disord. 2010; 8(4): 343-53.
231. Pedrosa C, Oliveira BM, Albuquerque I, Simões-Pereira C, Vaz-de-Almeida MD, Correia F. Obesity and metabolic syndrome in 7-9 years-old Portuguese schoolchildren. Diabetol Metab Syndr. 2010; 2(1): 40.
232. López-Capapé M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatricpopulation. Eur J Endocrinol 2006; 155: 313-9.
233. Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML, Bovbjerg VE, Weltman AL, Holmes VF, Patrie JT, Rogol AD, Nadler JL. Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. Diabetes Care. 2005; 28(5): 1175-81.
234. Celik N, Andiran N, Yilmaz AE.The relationship between serum magnesium levels with childhood obesity and insulin resistance: a review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011; 24(9-10): 675-8.
235. Esmaillzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. American Journal of Clinical Nutrition 2006; 84: 1489-97.
236. Czerwonogrodzka A, Pyrzak B, Majcher A, Rumińska M, Rymkiewicz-Kluczyńska B, Jeznach-Steinhagen A. Assessment of dietary calcium intake on metabolic syndrome frequency in obese children and adolescents. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2008; 14(4): 231-5.
237. Danesh J, Muir J, Wong Y-K, Ward M, Gallimore R, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins:population based study. Eur Heart J 1999; 20: 954-9.
238. Weinhold B, Ruher U. Interleukin-6-dependent and independent regulation of the human C-reactive protein gene. Biochem J 1997; 327: 425-9.
239. Mc Auley K, Williams S, Mann J et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. Diabetes Care 2000; 24: 460-4.
240. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Incresed incidence of asthma like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163(6): 1344-9.

241. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. Clin Chem 2001; 47: 403-11.
242. Šević LJ, Maksimović M, Đurišić N, Gajić M, Jorga J. Povezanost stanja uhranjenosti sa pojedinim pokazateljima zapaljenskog proces. Srp Arh Celok Lek 2006; 134(1-2): 54-9.
243. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. Pediatrics. 2001; 107(1): E13.
244. Santos AC, Lopes C, Guimarães JT, Barros H. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. Int J Obes (Lond). 2005; 29(12): 1452-6.
245. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J,Walczak M, Syrenicz A, Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. Endokrynol Pol. 2011; 62(6): 499-505.
246. Masharani U, Karam JH; German MS. Pancreatic Hormones & Diabetes mellitus in Greenspain B: Basic and Clinical Endocrinology, seventh edition, & Lange, 2004; 658-743.
247. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(6): 2526-39.
248. Unger R, Eisentatn A, Madison L, Siperstein M. Fasting levels of insulin in men and women. Nature 1985; 205: 804-5.
249. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β–cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. Diabetes 1993; 42(11): 1663-72.
250. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, Sowers JR. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. J Am Soc Nephrol 2004; 15(11): 2816-27.
251. Ruster C, Wolf G. Renin–angiotensin–aldosterone system and progression of renal disease. J Am Soc Nephrol 2006; 17(11): 2985-91.
252. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. Diabetes Care 2004; 27: 314-9.
253. Hoffman RP, Vicini P, Sivitz WI, Cobelli CPubertal adolescent male-female differences in insulin sensitivity and glucose effectiveness determined by the one compartment minimal model. Pediatr Res. 2000; 48(3): 384-8.
254. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of Changes in Glucose Tolerance Status in Obese Youth. Diabetes Care 2005; 28: 902-9.

255. Albareda M, Rodrigez-Esinosa J, Murugo M, deLeiva Acorcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. Diabetologia 2000; 43: 1507-11.
256. Bonora E, Targher G, Alberiche M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sesitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes Care 2000; 23: 57-63.
257. Quon MJ. QUICKI is a useful and accurate index of insulin sensitivity. Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(2): 949-51.
258. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. Clin Science 1999; 96: 513-23.
259. Miller WL, Tyrell JB. Adrenal cortex. In Felig P, Baxter JD, Frohman LA. Endocrinology and metabolism, 3rd ed, McGraw-Hill, New York, 1995; pp 555-712.
260. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky S. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhytmicity and sleep. J Clin Invest 1991; 88: 934-42.
261. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich J.E. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilisation due to a postreceptor defect of insulin action. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 131-8.
262. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(8): 2692-701.
263. Hauner H, Schmid P, Pfeiffer EF. Glucocorticoids and insulin promote the differentiation of human adipocyte precursor cells into fat cells. J Clin Endocrinol Metab.1987; 64: 832-5.
264. Rebuffe-Scrive M, Walsh V. A., McEven B. S, Rodin J. Effect of chronic stress and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism. Physiol Behav. 1992; 52: 583-90.
265. Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. Clin Sci (Lond). 2001; 101(6): 739-47.
266. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. Thyroid 2008; 18: 461-4.

267. De Pergola G, Giorgino F, Benigno R, Guida P and Giorgino R. Independent influence of insulin, catecholamines, and thyroid hormones on metabolic syndrome. Obesity 2008; 16: 2405-11.
268. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO and Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007; 92: 491-6.
269. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P and Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. Clinical Endocrinology 2007; 67: 265-9.
270. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bulow I, Perrild H, Ovesen L and Jørgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005; 90: 4019-24.
271. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E and Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. American Journal of Clinical Nutrition 2000; 71: 1421-32.
272. Mantzoros CS and Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. Clinical Endocrinology 1998; 49: 551-67.
273. Lewandowski K, Randeva HS, O’Callaghan CJ, Horn R, Medley GF,Hillhouse EW, Brabant G and O’Hare P. Effects of insulin and glucocorticoids on the leptin system are mediated through free leptin. Clinical Endocrinology 2001; 54: 533-9.
274. Menendez C, Baldelli R, Camin˜a JP, Escudero B, Peino R, Dieguez C and Casanueva FF. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. Journal of Endocrinology 2003; 176: 7-12.
275. Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM & Bahn RS. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptorgamma (PPARgamma), and thyrotropin receptor by PPARgamma agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2002; 87: 2352-8.
276. Cappola AR, Ladenson PW Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2438-44.
277. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. Thyroid 2002; 12: 287-93.

278 . Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1996-2000.

279. Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1752-5.

280. Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48: 887-9.

281. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Heine RJ, Gans RO. Triiodothyronine: a link between the insulin resistance syndrome and blood pressure? J Hypertens 1999; 17: 1725-30.

282. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1206-11.

283. Ayturk S, Gursoy S, Kut A, Anil C, Nar A and Bascil Tutuncu N. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. European Journal of Endocrinology 2009; 161: 599-605.

284. Hegedüs L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, Jensen G, Hansen JM. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1983; 56: 260-3.

285. Dahlquist G, Stattin EL, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy; a long-term follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients. Nephrol Dial Transplant 2001; 16(7): 1382-6.

286. Lambers Heerspink HJ, Brinkman JW, Bakker SJ, Gansevoort RT, de Zeeuw D: Update on microalbuminuria as a biomarker in renal and cardiovascular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15: 631-6.

287. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. Hypertension 2001; 37(4): 1053-9.

288. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. Am J Hypertens. 2003; 16(11 Pt 1): 952-8.
289. Sheng CS, Hu BC, Fan WX, Zou J, Li Y, Wang JG Microalbuminuria in relation to the metabolic syndrome and its components in a Chinese population. Diabetol Metab Syndr. 2011; 3(1): 6.
290. Nguyen S, McCulloch C, Brakeman P, Portale A, Hsu CY. Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents. Pediatrics 2008; 121: 37-45.
291. Ritz E. Albuminuria and vascular damage - the vicious twins. N Engl J Med 2003; 348(23): 2349-52.
292. Sanad M, Gharib A Evaluation of microalbuminuria in obese children and its relation to metabolic syndrome. Pediatr Nephrol. 2011; 26(12): 2193-9.
293. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: 2735-52.
294. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: The Niigata Preventive Medicine Study. Circulation. 2008; 117: 1255-60.
295. Wang TJ, Parise H, Levy D, D’Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA. 2004; 292: 2471-7.
296. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS: NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology 2002; 36(6): 1349-54.
297. Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. Am J Med Sci 1939; 197: 332-343.
298. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? Ital Heart J 2001; 2: 702-6.
299. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. J Hum Hypertens 1995; 9: 547-51.

300. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA 2002; 287:1153-9.
301. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. J Clin Invest 1997; 99: 1873-9.
302. Марковић С, Игрутиновић З, Костић Г, Вулетић Б. Стање ухрањености и могући чиниоци етиопатогенезе гојазности код школске деце. Медицински часопис 2008; 42(1): 7-14.
303. Bitar A, Vernet J, Coudert J, Vermorel M. Longitudinal changes in body composition, physical capacites and energy expenditure in boys and girls during onset of puberty. Eur J Nutr. 2006; 39: 157-68.
304. Mahan LK. Family-focused behavioral approach to weight control in children. Ped Clin N Am, 2006; 34: 983-96.
305. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, et all. Breast feeding and obesity: cross sectional study. BMJ 1999; 319: 147-50.
306. Wang X, Liang L, Junfen FU, Lizhong DU. Metabolic syndrome in obese children born large for gestational age. Indian J Pediatr. 2007; 74(6): 561-5.
307. Unger R, Kreeger L, Chrisoffel K. Childhood obesity. Medical and familiar correlates and age of onset. Clin Pediatrics 1990; 29(7): 147-50.
308. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. Pediatrics. 2005; 115(3): e290-6.
309. Hirschler M, Roque I, Calcagno M, Gonzales, Aranda C. Material waist circumference and the prediction of children's metabolic syndrome. Arch Prdiatr Adolesc Med. 2007; 161(12): 1205-10.
310. de Armas MG, Megías SM, Modino SC, Bolaños PI, Guardiola PD, Alvarez TM. Importance of breastfeeding in the prevalence of metabolic syndrome and degree of childhood obesity. Endocrinol Nutr. 2009; 56(8): 400-3.
311. Oddy WH. Infant feeding and obesity risk in the child. Breastfeed Rev. 2012; 20(2): 7-12.
312. Kaufman D, Banerji MA, Shorman I, Smith EL, Coplan JD, Rosenblum LA, Kral JG. Early-life stress and the development of obesity and insulin resistance in juvenile bonnet macaques. Diabetes 2007; 56(5): 1382-6.

313. Björntorp P, Holm G, Rosmond R, Folkow B. Hypertension and the metabolic syndrome: Closely related central origin? Blood Pressure 2000; 9: 71-82.
314. Halfon N, Verhoef PA, Kuo AA.Childhood antecedents to adult cardiovascular disease. Pediatr Rev. 2012; 33(2): 51-60.
315. Lundberg N, Frankenhaeuser M. Pituitary-adrenal and sympathetic-adrenal correlates of distress and effort. J Psychosom Res 1980; 24:125-30.
316. Macnair AL. Is inactivity the origin of essential hypertension: should we all be runners? Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1751-4.
317. Meredith IT, Jennings GL, Esler MD, Dewar EM, Bruce AM, Fazio VA, Korner PI. Time course of the antihypertensive and autonomic effects of regular endurance exercise in human subjects. J Hypertens 1990; 8: 859-66.
318. Nelson L, Jennings GL, Esler MD, Korner PI. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. Lancet 1986; 2: 473-6.
319. Jennings GL, Kingwell BA. Exercise. In: Swales JD, ed. Textbook of Hypertension. Oxford, UK: Blackwell Scientific; 1994: 593-604.
320. Koponen H, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study. J Clin Psychiatry. 2008; 69(2):178-82.
321. Pulkki-Raback L, Elovainio M, Kivimaki M, Mattsson N, Raitakari OT, Puttonen S, Marniemi J, Viikari JS, Keltikangas-Järvinen L. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. Health Psychol. 2009; 28(1): 108-16.

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Редни број - РБ:	
Идентификациони број - ИБР:	
Тип документације - ТД:	Монографска публикација
Тип записа - ТЗ:	Текстуални штампани материјал
Врста рада – ВР:	Докторска дисертација
Аутор – АУ:	Др Невена Д. Фолић
Ментор/коментор - МН:	Проф. др Слободан Јанковић
Наслов рада - НР:	Анализа фактора ризика за настанак метаболичког синдрома код деце и адолесцената
Језик публикације - ЈП:	Српски (ћирилица)
Језик извода - ЈИ:	Српски/Енглески
Земља публиковања - ЗП:	Србија
Уже географско подручје - УГП:	Шумадија/Србија
Година - ГО:	2013.
Издавач - ИЗ:	Ауторски репринт
Место и адреса - МС:	34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69
Физички опис рада - ФО:	Дисертација садржи 106 страна, 7 поглавља, 5 графикона, 14 табела, 1 фигуру и 321 цитат
Научна област - НО:	Медицина
Научна дисциплина - ДИ:	Клиничка и експериментална фармакологија
Предметна одредница / кључне речи - ПО:	Метаболички синдром, деца, адолесценти, фактори ризика, превенција
УДК:	
Чува се - ЧУ:	У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Србија
Важна напомена - ВН:	

Извод - ИД:

Висока преваленција метаболичког синдрома код деце и адолесцената забрињавајући је проблем савременог друштва. Циљ истраживања био је да се утврди корелација раније испитиваних, али и потенцијално нових фактора ризика за развој метаболичког синдрома код деце и адолесцената. Спроведена је клиничка опсервациона студија типа случај-контрола у којој су учествовала деца и адолесценти са гојазношћу/метаболичким синдромом, болнички лечена у периоду од јануара 2008. до јануара 2012. године на Клиници за педијатрију Клиничког центра Крагујевац. Групу случајева (n=28) чинили су пацијенти старосне доби од 6-18 година са дијагностикованим метаболичким синдромом по International Diabetes Federation (IDF) критеријумима, док је контролну групу чинило двоструко више гојазних пацијената (n=56) сличних карактеристика пацијентима из компариране групе. Утврђено је да се сигнификантним факторима ризика за развој метаболичког синдрома код гојазне деце и адолесцената могу сматрати гестацијски дијабетес мајке, односно изостанак исхране мајчиним млеком у првих шест и више месеци живота детета. Такође, резултати истраживања такође иду у прилог микроалбуминурије као значајног маркера раног дијагностиковања метаболичког синдрома код гојазне деце и адолесцената. Сагледавање поменутих чинилаца може побољшати квалитет ране идентификације деце и адолесцента са ризиком за развој метаболичког синдрома и посебно имати практични значај за педијатре у креирању стратегије примене превентивних и правовремених корективних мера за спречавање настанка поменутог синдрома односно развоја потенцијалних компликација у каснијем, одраслом животном добу.

Датум прихватања теме од стране НН већа - ДП: 17.11.2011. године

Датум одбране - ДО

Чланови комисије – КО:

Доц. др Славица Марковић, председник
Факултет медицинских наука у Крагујевцу

Проф. др Драган Миловановић, члан
Факултет медицинских наука у Крагујевцу

Доц. др Радмила Величковић-Радовановић, члан
Медицински факултет у Нишу

KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Accesion Number - ANO:	
Identification number - NO:	
Document type - DT:	Monographic publication
Type of record – TR:	Textual material, printed
Contens code - CC :	Ph.D. Thesis
Author - AU.	Nevena D. Folic, M.D.
Menthor/co-mentor - MN:	Professor Slobodan Jankovic, M.D., Ph.D.
Title - TI:	Analysis of risk factors for development of the metabolic syndrome in children and adolescents
Language of text - LT:	Serbian
Language of abstract - LA:	Serbian/English
Country of publication - CP:	Serbia
Locality of publication - LP:	Sumadia region/Serbia
Publication year - PY:	2013.
Publisher - PU:	Author reprint
Publication place - PP:	34000 Kragujevac, Svetozara Markovica 69
Physical description - PD:	Thesis contains 106 pages, 7 chapters, 5 graphs, 14 tables, 1 figure and 321 literature references
Scietific field - SF:	Medicine
Scientific discipline - SD:	Clinical and Experimental Pharmacology
Subjest / Key words - SKW:	Metabolic syndrome, children, adolescents, risk factors, prevention
UDC:	
Holding data - HD:	Library of Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Serbia
Note - N :	

Abstract – AB:

High prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents is worrisome problem of modern society. The aim of this research was to determine the correlation of the previously studied and potentially new risk factors for development of the metabolic syndrome in children and adolescents. We performed a case-control clinical study, which was involved children and adolescents with obesity/metabolic syndrome, hospitalized during the period from January 2008 to January 2012 at the Pediatric Clinic of Clinical Center Kragujevac. There were 28 patients, aged 6-18 years, classified as „cases“ who had diagnosed metabolic syndrome according to International Diabetes Federation (IDF) criteria, while the 56 control patients were obese patients, matched to the cases. It was found that gestational diabetes of the mother and artificial nutrition during the first six and more months of the child's life can be considered as significant risk factors for the development of the metabolic syndrome in obese children and adolescents. In addition, the results of this trial also support the microalbuminuria as an relevant marker of early diagnosis of metabolic syndrome in obese children and adolescents. The consideration of these factors may improve the quality of early identification of children and adolescents who are at risk for metabolic syndrome developing, and especially to have practical importance for pediatricians in creating the strategy of prevention and timely implementation of corrective measures to prevent the occurrence of the aforementioned syndrome and development of potential complications in later, adult life.

Accepted by the Scientific Board on –ASB: 17.11.2011

Defended on - DE:

Thesis defended board

(Degree/name/surname/title/faculty) - DB: **Assistant professor**

Slavica Markovic, M.D., Ph.D. - Chairmen

Faculty of Medical Sciences in Kragujevac

Professor

Dragan Milovanovic M.D., Ph.D. - Member

Faculty of Medical Sciences in Kragujevac

Assistant professor

Radmila Velickovic-Radovanovic M.D., Ph.D.

Member

Medical Faculty in Nis

БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА

Др Невена Д. Фолић (девојачко Ковачевић), лекар на специјализацији из педијатрије, рођена је 10.06.1979. године у Крагујевцу. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију, Природно-математичког смера завршила је са одличним успехом, као носилац Вукове дипломе. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу завршила је 2004. године, са просечном оценом 9.74. У току основних студија, награђивана је од стране Медицинског факултета и Универзитета у Крагујевцу. По дипломирању, завршила је и приправнички лекарски стаж и положила Стручни испит за доктора медицине пред испитном комисијом Министарства здравља Републике Србије.

Од јануара 2006. до новембра 2008. године радила је у Дому здравља Крагујевац као лекар опште праксе, а од новембра 2008. године запослена је на Клиници за педијатрију Клиничког центра Крагујевац у статусу клиничког лекара. У новембру 2009. уз сагласност Министарства здравља Републике Србије и Управе Клиничког центра Крагујевац, уписала је Специјалистичке студије из области Педијатрије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу.

Студент је постдипломских Докторских академских студија на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија, а фебруара 2011. положила је Усмени докторантски испит.

Аутор је или коаутор у 5 радова објављених у целини у домаћим и интернационалним часописима. Учествовала је на симпозијумима и конгресима посвећеним разноврсној тематици у области педијатрије. Влада енглеским језиком, а поседује и знање из различитих области рада на персоналним рачунарима.

Др Невена Фолић је у браку са Марком, и имају сина Николу.

СПИСАК ОБЈАВЉЕНИХ НАУЧНИХ РАДОВА

1. Mijailovic M, Lukic S, Laudanovic D, Folic M, Folic N, Jankovic S. Effects of nimodipine on cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by endovascular coiling. Adv Clin Exp Med. 2013; 22(1): 101-9.

2. Djordjevic Z, Jankovic S, Gajovic O, Djonovic N, Folic N, Bukumiric Z. Hospital infections in a neurological intensive care unit: incidence, causative agents and risk factors. J Infect Dev Ctries 2012; 6(11): 798-805.

3. Casas Alvarado T, Folic M, Folic N, Jankovic S. Attitudes to antipsychotic drugs and their side effects: a comparison between students of medicine in Spain and Serbia. Ser J Exp Clin Res 2011; 12(4): 153-6.

4. Фолић Н, Марковић С, Јанковић С, Фолић М. Метаболички синдром код деце и адолесцената. Рационална терапија 2011; 3(2): 23-31.

5. Folić M, Folić N, Varjačić M, Jakovljević M and Janković S. Antihypertensive drug therapy for hypertensive disorders in pregnancy. Acta Medica Medianae 2008; 47(3): 65-72.

AUTHOR'S CURRICULUM VITAE

Dr Nevena Folic, trainee in Pediatrics, was born in Kragujevac, on June10th in1979. She completed her primary education with honours, followed by honours during her secondary education in *1st Gymnasium* (Grammar school) in Kragujevac. Dr Folic graduated at Medical Faculty in Kragujevac in 2004, with an average grade of 9.74. During her undergraduate studies, she has been awarded for the achievements by both Medical Faculty and University of Kragujevac. Upon graduation, she completed her internship and passed State Licence Exam before the Committee of Ministry of Health.

From January 2006 to November 2008 she has been employed in Health Center Kragujevac as general practitioner, and since November 2008, at Pediatric Clinic, Clinical Centre Kragujevac, initially as a clinician. In November 2009, with the approval of Ministry of Health and Clinical Centre Kragujevac, she began her Specialty studies in the field of Pediatrics at Medical Faculty in Kragujevac.

She is currently enrolled in a doctoral studies – facultative field of Clinical and Experimental Pharmacology, at Medical Faculty in Kragujevac and has already passed Oral doctoral examination.

Dr Nevena Folic is the author or co-author of 5 papers published in national and international publications. She attended medical conferences and congresses dedicated to the various topics in pediatrics. She is fluent in English and proficient in using PC.

Dr Nevena Folic is married to Marko, and they have son Nikola.

LIST OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS
(both international and national)

1. Mijailovic M, Lukic S, Laudanovic D, Folic M, Folic N, Jankovic S. Effects of nimodipine on cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by endovascular coiling. Adv Clin Exp Med. 2013; 22(1): 101-9.

2. Djordjevic Z, Jankovic S, Gajovic O, Djonovic N, Folic N, Bukumiric Z. Hospital infections in a neurological intensive care unit: incidence, causative agents and risk factors. J Infect Dev Ctries 2012; 6(11): 798-805.

3. Casas Alvarado T, Folic M, Folic N, Jankovic S. Attitudes to antipsychotic drugs and their side effects: a comparison between students of medicine in Spain and Serbia. Ser J Exp Clin Res 2011; 12(4): 153-6.

4. Folić N, Marković S, Janković S, Folić M. Metabolički sindrom kod dece i adolescenata. Racionalna terapija 2011; 3(2): 23-31.

5. Folić M, Folić N, Varjačić M, Jakovljević M and Janković S. Antihypertensive drug therapy for hypertensive disorders in pregnancy. Acta Medica Medianae 2008; 47(3): 65-72.

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I. Аутор
Име и презиме: Невена Д. Фолић
Датум и место рођења: 10.06.1979. године, Крагујевац
Садашње запослење: Лекар на специјализацији из Педијатрије, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија
II. Докторска дисертација
Наслов: Анализа фактора ризика за настанак метаболичког синдрома код деце и адолесцената
Број страница: 106 (без Прилога)
Број слика: 20
Број библиографских података: 321
Установа и место где је рад израђен: Клиника zа педијатрију, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија
Научна област (УДК): Медицина (Клиничка и експериментална фармакологија/Педијатрија)
Ментор: Проф. др Слободан Јанковић
III. Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 02.09.2011. године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: Број 1632/9 од 22.11.2011. године
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: 1. Проф. др Слободан Јанковић, председник 2. Проф. др Александар Ђукић, члан 3. Доц. др Радмила Величковић Радовановић, члан
Комисија за оцену докторске дисертације: 1. Доц. др Славица Марковић, председник 2. Проф. др Драган Миловановић, члан 3. Доц. др Радмила Величковић-Радовановић, члан
Комисија за одбрану докторске дисертације: 1. Доц. др Славица Марковић, председник 2. Проф. др Драган Миловановић, члан 3. Доц. др Радмила Величковић-Радовановић, члан
Датум одбране дисертације:

ОБРАЗАЦ 1

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Потписани: Невена Фолић
број уписа: 2005/57

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:

Анализа фактора ризика за настанак метаболичког синдрома код деце и адолесцената

- резултат сопственог истраживачког рада
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа
- да су резултати коректно наведени
- да нисам кршила ауторска права и користила интелектуалну својину других лица

Потпис аутора
Невена Фолић

У Крагујевцу,
08.07.2013. године

ОБРАЗАЦ 2

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКОГ РАДА

Име и презиме аутора: Невена Фолић
Број уписа: 2005/57
Студијски програм: Докторске академске студије
Наслов рада: Анализа фактора ризика за настанак метаболичког синдрома код деце и адолесцената
Ментор: Проф. др Слободан Јанковић

Потписани: Невена Фолић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам поднела за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година, место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

У Крагујевцу,
08.07.2013. године

ОБРАЗАЦ 3

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Анализа фактора ризика за настанак метаболичког синдрома код деце и адолесцената

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучила.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат на обрасцу број 4)

Потпис аутора

Неана С. Денић

У Крагујевцу,
08.07.2013. године