

INFLAMACIJA, OKSIDATIVNI STRES I METABOLIČKI SI...**By: Marina Jakšić Kavarić**As of: May 10, 2021 9:58:01 AM
40,143 words - 342 matches - 251 sources

Similarity Index

17%

Mode: Similarity Report ▼

paper text:

UNIVERZITET CRNE GORE MEDICINSKI FAKULTET PODGORICA Marina Jakšić INFLAMACIJA, OKSIDATIVNI STRES I METABOLIČKI SINDROM KOD PREDGOJAZNE I GOJAZNE DJECE U CRNOJ GORI DOKTORSKA DISERTACIJA Podgorica, 2021. UNIVERSITY OF MONTENEGRO FACULTY OF MEDICINE Marina Jakšić INFLAMMATION, OXIDATIVE STRESS AND METABOLIC SYNDROME IN PRE- OBESE AND OBESE CHILDREN IN MONTENEGRO DOCTORAL DISSERTATION Podgorica, 2021.

PODACI I INFORMACIJE O DOKTORANDU Ime i prezime : Marina Jakšić Datum i mjesto rođenja 155

: 28.10.1985. Zadar, Republika Hrvatska Naziv završenog postdiplomskog programa i godina završetka: Poslijediplomske studije iz oblasti Patološke fiziologije 2015, Medicinski fakultet, Podgorica, Crna Gora Mentor: Prof. dr Milica Martinović, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

INFORMACIJE O DOKTORSKOJ DISERTACIJI Naziv doktorskih studija: Doktorske studije Naslov teze 155

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

Fakultet na kome je disertacija odbranjena: UDK, OCJENA I ODBRANA DOKTORSKE DISERTACIJE 105
Datum prijave doktorske teze: Datum sjednice Senata Univerziteta na kojoj je prihvaćena teza: Komisija za ocjenu**doktorske disertacije: Komisija za odbranu doktorske** disertaacije: Datum odbrane: 105
_____ Datum promocije

: _____ ZAHVALNICA Ovim putem želim neizmjereno da zahvalim mentorki, prof. dr. Milici Martinović, za koju su vezani počeci moga naučnog rada i ljubav prema patološkoj fiziologiji, a čije su bogato profesionalno iskustvo, neiscrpna energija i svesrdna podrška bili neizostavni stožer u izradi ove disertacije. Veliku zahvalnost za pomoć tokom izrade doktorske disertacije dugujem dragim kolegama iz Centra za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog centra Crne Gore kao i dr. Mirjani Nedović-Vuković. Ljubav i poštovanje dugujem svojim roditeljima Željku i Danki, kao i bratu Mišu, koji su uvijek vjerovali i bili uz mene, bezuslovno, na način na koji samo porodica to umije. Bezmjernu snagu, ljubav i životnu inspiraciju darovali su mi moj suprug Dalibor i naša djevojčica Agnija. Dr. Marina Jakšić IZVOD TEZE Inflamacija, oksidativni stres i metabolički sindrom kod predgojazne i gojazne djece u Crnoj Gori Uvod: Dječija gojaznost predstavlja rasprostranjeni javno-zdravstveni problem praćen porastom prevalencije širom svijeta. Cilj disertacije: utvrđivanje prevalencije metaboličkog sindroma kao i povezanosti između parametara inflamacije, oksidativnog stresa i specifičnih markera kod predgojazne i gojazne u poređenju sa normalno uhranjenom djecom. Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 202 djece uzrasta 7-15 godina (63.9% dječaka, 36.1% djevojčica) odabranih iz 10 osnovnih škola u Podgorici, Crna Gora. Učesnici su bili podijeljeni u 3 grupe prema stepenu uhranjenosti (kriterijumi International Obesity Task Force): normalno uhranjeni (42.1%), predgojazni (40.6%) i gojazni (17.3%). Od biohemijskih analiza određivani su bazalna glikemija i insulin, lipidni profil, mokraćna kiselina, aktivnost alanin-amino transferaze (ALT), C-reaktivni protein (CRP), retinol- vezujući protein (RBP), ukupni antioksidativni status (TAS), ukupni vitamin D (VD), bakar, cink, insulinu-sličan faktor rasta-1 (IGF-1). Kod predgojazne/gojazne djece metabolički sindrom (MS) je postojao ukoliko su ispunjavali 3 ili više od 5 kriterijuma: odnos obima struka-tjelesne visine ≥ 0.5 , glikemija \geq

5.5 mmol/L, trigliceridi ≥ 1.7 mmol/L, HDL -holesterol < 0.90 **mmol/L**

213

i prisustvo arterijske hipertenzije. Hipertenzija je definisana kao prosječna vrijednost sistolnog (SKP) i/ili dijastolnog krvnog pritiska (DKP) ≥ 95 . percentila u odnosu na pol, uzrast i tjelesnu visinu. Računskim putem dobijene su vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI) i insulinske rezistencije (HOMA-IR), Z-skora kardiometaboličkog rizika (KMR). Ispitanicima je tjelesna kompozicija utvrđivana metodom bioelektrične impedance. Rezultati: MS je bio prisutan kod 11.4% gojazne i 9.8% predgojazne i 0% normalno uhranjene djece ($p < 0.001$). Prisustvo kardiometaboličkog rizika utvrđeno je kod 16.2% predgojazne i 28.6% gojazne djece. Vrijednosti TAS, CRP, mokraćne kiseline i IGF-1 u serumu su bile više kod predgojaznih i gojaznih u odnosu na normalno uhranjene ispitanike ($p < 0.001$). Vrijednosti VD u serumu bile su niže kod predgojaznih/gojaznih u odnosu na njihove normalno uhranjene vršnjake ($p = 0.046$). Koncentracije bakra, cinka i RBP nisu se značajno razlikovale među ispitivanim grupama ($p > 0.05$). U grupi predgojazne djece značajne korelacije postojale su između: CRP i ukupne količine tjelesne masti (

$r = 0$.320; $p < 0.05$), RBP i TAS (**$r = 0$.434; $p < 0.05$**), TAS i mokraćne kiseline (**$r = 0$.608; $p < 0.05$**

39

), insulin/HOMA i ukupne količine tjelesne masti ($r = 0.419$, $r = 0.462$; $p < 0.05$). U grupi gojaznih, značajne korelacije postojale su između: CRP i bakra (

$r = 0.440$; $p < 0.05$), bakra i RBP ($r = -0.423$; $p < 0.05$), RBP i TAS ($r = 0.434$; $p < 0.05$) 39

), obima struka i: VD ($r = -0.403$; $p < 0.05$), TAS (

$r = 0.432$; $p < 0.05$), CRP ($r = 0.378$; $p < 0.05$), insulina ($r = 0.528$; $p < 0.01$), HOMA ($r = 0.563$; $p < 0.05$), SKP ($r = 0.556$; $p < 0.05$), DKP ($r = 0.356$; $p < 0.05$), cinka i glikemije ($r = -0.434$; $p < 0.05$) 75

.05). Zaključak: Prevalenca MS u grupi predgojazne/gojazne djece u našem uzorku bila je visoka. Predgojaznost i gojaznost u dječijem uzrastu bili su povezani sa oksidativnim stresom, inflamacijom, insulinskom rezistencijom, nižom serumskom koncentracijom vitamina D, povišenom serumskom koncentracijom IGF-1 i mokraćne kiseline. Ne samo gojazna, već i predgojazna djeca bila su u povećanom riziku od ranog razvoja kardiometaboličkih bolesti udruženih sa gojaznošću. Ključne riječi: inflamacija, oksidativni stres, dječija gojaznost, metabolički sindrom, kardiometabolički rizik ABSTRACT Inflammation, oxidative stress and metabolic syndrome in pre-obese and obese children in Montenegro Background: Childhood obesity is a serious health condition with increasing rates worldwide. The aim of doctoral thesis: to investigate the association between inflammation, oxidative stress, and specific markers in pre-obese and obese children compared to normal-weight children. Materials and methods: The study involved 202 children aged 7–15 years (63.9% boys, 36.1% girls), randomly chosen from 10 elementary schools in Podgorica, Montenegro. Participants

were divided into three groups according to their nutritional status 245

(International Obesity Task Force criteria): normal-weight (42.1%), pre-obese (40.6%) and obese (17.3%). Serum biochemical analyses were performed (glycemia, basal insulin, lipid profile, uric acid, alanine-amino transferase activity (ALT), C-reactive protein (CRP), retinol-binding protein (RBP), total antioxidant status (TAS), vitamin D (VD), copper, zinc, insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Pre-obese/obese children were diagnosed

as having metabolic syndrome (MS) when they had any three or more of the five following 221
criteria: **waist**

-to-height ratio ≥ 0.5 , glycemia ≥ 5.5

mmol/L, triglycerides ≥ 1.7 mmol/L, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) < 0.90 mmol/L 63
and

presence

of hypertension. Hypertension was defined as an average systolic (SBP) and/or diastolic 173
blood pressure (DBP) that is ≥ 95 th percentile for gender, age and height

. Body mass index (BMI), insulin resistance index (HOMA) and cardiometabolic risk (CMR) score were calculated. The body composition was assessed by bioelectrical impedance analysis. Results: MS was present in 11.4% of obese, 9.8% of pre-obese and 0% of normal-weight children ($p < 0.001$). The presence of CMR was found in 16.2% of pre-obese and 28.6% of obese children. Serum TAS, CRP, uric acid and IGF-1 concentrations were higher in pre-obese and obese compared to normal-weight children ($p < 0.001$). Serum VD values were lower in pre-obese and obese children compared to their normal-weight peers ($p = 0.046$). Copper, zinc and RBP concentrations

did not differ significantly among the groups ($p > 0.05$) 170

). In pre-obese group significant correlations were between: CRP and total body fat (TBF) (

$r = 0.320$; $p < 0.05$), RBP and TAS (**$r = 0.434$; $p < 0.05$**), TAS and uric acid (**$r = 0.608$; $p < 0.05$**) 11

), insulin/HOMA and TBF ($r = 0.419$, $r = 0.462$; $p < 0.05$, respectively). In obese group significant correlations were between: CRP and copper (

$r = 0.440$; $p < 0.05$), copper and RBP (**$r = -0.423$; $p < 0.05$**), RBP and TAS (**$r = 0.434$; $p < 0.05$**) 11

), waist circumference and: vitamin D ($r = -0.403$; $p < 0.05$), TAS (

$r = 0.432$; $p < 0.05$), CRP ($r = 0.378$; $p < 0.05$), insulin ($r = 0.528$; $p < 0.05$),
 HOMA ($r = 0.563$; $p < 0.05$), SBP ($r = 0.556$; $p < 0.05$), DBP ($r = 0.356$; $p < 0.05$),
 zinc and glycemia ($r = -0.434$; $p < 0$

75

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

SADRŽAJ 1. UVOD.....1 1.1. Definicija

209

gojaznosti..... 2 1.2. Epidemiologija

gojaznosti.....4 1.3

. Uzročni faktori gojaznosti.....5 1.4. Patofiziologija gojaznosti.....7
 1.4.1. Gojaznost i poremećaj metabolizma ugljenih hidrata i lipida.....14 1.4.2. Gojaznost i
 inflamacija.....15 1.4.3. Gojaznost i oksidativni stres.....17 1.4.4. Uloga
 oligoelemenata cinka i bakra u gojaznosti21 1.4.5. Gojaznost i insulinu-sličan faktor rasta (IGF-
 1).....22 1.4.6. Gojaznost i vitamin D.....24 1.4.7. Gojaznost i retinol-vezujući proteini
 (RBP).....26 1.4.8. Gojaznost i arterijska hipertenzija.....27 1.4.9. Gojaznost i električna
 bioimpedanca.....29 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....30 3.
 METODOLOŠKI PRISTUP.....31 4. REZULTATI.....35 5.
 DISKUSIJA.....73 6. ZAKLJUČAK.....86 7.
 LITERATURA.....88 1. UVOD Gojaznost je stanje koje se karakteriše prekomjernim
 nakupljanjem tjelesne masti, odnosno masnog tkiva (1) a koje je udruženo

sa porastom morbiditeta i mortaliteta od metaboličkih, endokrinih, respiratornih, kardiovaskularnih,
 ortopedskih i drugih bolesti

60

(2). Prema navodima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) gojaznost stoji u mnogo užoj vezi sa opštim mortalitetom u odnosu na pothranjenost (3). Gojaznost se dovodi u vezu sa nizom duboko ukorijenjenih navika u ishrani i načinu života (socio-ekonomski uslovi, endokrini, psihogeni faktori, sedentarni način života i dr.) U dječijem uzrastu, kao akutne komplikacije gojaznosti javljaju se hipertenzija, dislipidemija, prijevremeni pubertet, ovarijalni hiperandrogenizam,

ortopedske komplikacije kao i psiho- socijalni problemi (4). Smatra se da oko 80% gojazne djece nastavlja da ima suficit u tjelesnoj masi i u toku adultnog perioda (4), što sa sobom povlači veću stopu morbiditeta i mortaliteta kasnije u toku života. Kod odraslih je gojaznost povezana sa nastankom osteoartritisa, kalkuloze žučne kese, sleep apnee, kao i brojnih malignih bolesti kao što su karcinom dojke, endometrijuma, prostate, bubrega i debelog crijeva (4). Prevalenca gojaznosti kod djece i odraslih u drastičnom je porastu - prema podacima SZO broj gojazne svjetske populacije utrostručen je u odnosu na 1975-u godinu, da bi u 2017-oj godini procenat adultne predgojazne/gojazne populacije iznosio oko 13%. U Evropskoj regiji SZO oko 20% djece i adolescenata spada u kategoriju predgojazan ili gojazan sa velikim razlikama između pojedinačnih zemalja (3). Hronična inflamacija niskog stepena uz povišene markere oksidativnog stresa kao i shodno tome izmijenjen ukupni antioksidativni status predstavljaju jedan od patofizioloških supstrata za nastanak kardiometaboličkih komplikacija gojaznosti, na prvom mjestu metaboličkog sindroma, posredstvom kompleksne interakcije adipokina, sekretornih produkata masnog tkiva (5). Nasuprot ovome, antioksidativni efekti cinka i bakra kao i antiinflamatorni i pa čak u novije vrijeme i antioksidativni efekat vitamina D opisani su u velikom broju istraživanja (6). Takođe, najnovije studije opisuju povezanost netradicionalnih markera poput insulinu- sličnog faktora rasta-1 (IGF-1) i adipoziteta, sugerišući važnu ulogu ovog člana IGF-ovine u kompleksnoj patogenezi gojaznosti i njenih komorbiditeta (7). Redukcija stepena 1 hronične inflamacije i oksidativnog stresa kao pratećih činilaca gojaznosti već u dječijem uzrastu, moglo bi da dovede do opadanja stope morbiditeta i mortaliteta od kardiometaboličkih bolesti u odraslom dobu (8). 1.1. Definicija gojaznosti Gojaznost predstavlja

multifaktorsko, složeno oboljenje, koje nastaje kao posljedica **dugotrajnog** prekomjernog **energetskog unosa uz podršku genetskih i faktora spoljne sredine**

192

Primarna gojaznost nastaje kao posljedica **disbalansa u unosu i potrošnji energije**, dok **je**

227

sekundarna gojaznost prouzrokovana endokrinim poremećajima, lezijama centralnog nervnog sistema ali i jatrogenim uzrocima (9). Kod djece i

adolescenata gojaznost se definiše kao povećanje tjelesne **mase iznad referentnih** vrijednosti **koje su određene za pol, uzrast i tjelesnu visinu**

182

(3, 10). Danas se za definisanje gojaznosti najčešće koristi

indeks tjelesne mase (BMI - body mass index), koji predstavlja vrijednost **tjelesne mase**

230

(kg) podijeljene sa kvadratom visine (m^2), i pored toga što nije idealan pokazatelj zbog činjenice da ne može da razlikuje uvećanje tjelesne mase na račun drugih činilaca, kao što je višak tjelesne tečnosti ili porast mišićne mase (11). Međutim, BMI je ipak prihvaćen kao standard za procjenu stanja uhranjenosti kod odraslih, dok se kod djece češće koristi BMI percentil, koji predstavlja relativnu poziciju BMI djece u odnosu na drugu djecu istog pola i uzrasta, i omogućava njihovo poređenje. Od ostalih indikatora gojaznosti koriste se: mjerenje debljine nabora kože i potkožnog tkiva (subskapularno, u predjelu bicepsa, tricepsa i suprailijačno), kao i mjerenje obima struka i kuka određivanje njihovog odnosa.

Obim struka veći od 94 cm kod muškaraca i veći od 80 cm kod žena

140

, kao i odnos struk/kuk veći od 0.95 kod muškaraca i 0.80 kod žena ukazuje na povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih oboljenja.

Obim struka veći od 102 cm kod muškaraca i veći od 88 kod žena

140

ukazuje na izrazito povećan rizik od nastanka kardiovaskularnih oboljenja (12). Kod djece se ovi parametri ne mogu sa sigurnošću koristiti. Distribucija tjelesne masti značajan je faktor za morbiditet i mortalitet, i predstavlja osnovu za kliničku podjelu gojaznosti na ginoidni, androidni i mješoviti tip. 2 Androidna gojaznost (centralna, abdominalna, "muška" ili tip "jabuke") predstavlja pretežno nakupljanje masnog tkiva u predjelu trbuha. Centralna gojaznost nosi sa sobom veći rizik od razvoja kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, nezavisno od ukupne količine tjelesne masti (1). U tom smislu, kada je riječ o dječijoj populaciji, od posebnog značaja jeste izračunavanje odnosa obima struka i tjelesne visine. Vrijednost ovog pokazatelja ≥ 0.5 ukazuje na postojanje centralne gojaznosti kod djece, a vrlo često je i povezan sa drugim komponentama kardiometaboličkog rizika kod gojazne djece (13). Kod odraslih, centralna gojaznost je često udružena sa razvojem hipertenzije, hipertrigliceridemije, sniženjem koncentracije HDL (lipoprotein visoke gustine) čestica, hiperinsulinemijom, nekim vrstama karcinoma, holelitijazom i infertilitetom. Ginoidna gojaznost (periferna, "ženska" ili tip "kruške") predstavlja nakupljanje masnog tkiva u karličnoj regiji, glutealnom predjelu i ekstremitetima. Potrebno je naglasiti da žene nakon menopauze imaju sklonost ka centralnoj distribuciji masnog tkiva (1). Klasifikacija prema SZO stepen uhranjenosti dijeli u pet kategorija (Tabela 1): Tabela 1. Klasifikacija stepena uhranjenosti prema SZO

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

Kada su u pitanju djeca i adolescenti uzrasta 5-19 godina, SZO definiše predgojaznost (prekomjernu tjelesnu masu, "overweight") kao BMI $>$ od 1SD i gojaznost kao BMI > 2 SD u odnosu na standardnu medijanu rasta (14). Kriterijumi CDC (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) za procjenu stanja uhranjenosti djece i adolescenata (2-19 godina) (15) prikazani su u Tabeli 2: 3 Tabela 2: Kriterijumi za procjenu uhranjenosti kod djece (CDC)

Stepen uhranjenosti	BMI percentile
Pothranjen	≤ 5
Normalno uhranjen	5-85
Predgojazan	85-95
Gojazan	≥ 95

Kriterijumi

Međunarodne radne grupe za borbu protiv gojaznosti (International Obesity Task Force - IOTF

224

) za djecu i adolescente uzrasta 2-18 godina podrazumijevaju granične, tzv. „cut point“ vrijednosti, u zavisnosti od njihovog pola i uzrasta, u odnosu na BMI adultnih osoba. Tako gradus 1 odgovara adultnom BMI 18.5, gradus 2 odgovara adultnom BMI 17, gradus 3 odgovara adultnom BMI 16, dok „cut point“ za predgojaznost/gojaznost odgovara adultnom BMI 25/30 (16). 1.2. Epidemiologija gojaznosti Prema podacima SZO, u 2016-oj godini kod

više od 1.9 milijardi ljudi na svijetu **starijih od 18 godina** zabilježen **je**

235

višak tjelesne mase, dok je 650 miliona bilo gojazno u užem smislu riječi. U 2019. godini, čak 38.2 miliona djece uzrasta do 5 godina bilo je predgojazno ili gojazno, isto važi i za

preko 340 miliona djece **i adolescenata uzrasta od 5-19 godina**

43

. Sve u svemu oko 13% svjetske adultne populacije bilo je gojazno u 2016-oj godini (3). Procenat adultnih osoba muškog pola sa vrijednošću BMI ≥ 25 povećan je sa 28.8% u 1980. godini na 36.9% u 2013. godini, dok je za žene taj procenat iznosio 29.8% (1980. god.) i 38% 2013. godine. Povećanje procenta gojaznih uočeno je

kako u razvijenim tako i u zemljama u razvoju . Takođe, značajan **porast** u prevalenci **gojaznosti** zabilježen **je**

158

i među djecom i adolescentima u razvijenim zemljama 2013. godine, i to 23.8% među dječacima i 22.6% među djevojčicama. Porast prevalencije prekomjerne tjelesne mase i gojaznosti takođe je uočen među djecom i adolescentima u zemljama u razvoju, koja se u 2013. godini kretala u 4 rasponu od 8.1% do 12.9% među dječacima i od 8.4% do 13.4% među djevojčicama. Multicentrične studije ukazuju na postojanje sjever-jug gradijenta, sa najvećim procentom gojazne djece u južnoevropskim zemljama (3). Smatra se da je 20% školske djece u Evropi predgojazno, od njih pet jedno je gojazno u užem smislu riječi, sa velikom vjerovatnoćom da već u tom momentu kod takvog djeteta postoji začetak kardiovaskularne bolesti, dijabetesa ili oboljenja jetre (17). Kada je Crna Gora u pitanju, podatke o prevalenci predgojaznosti kao i gojaznosti kod djece uzrasta od 7-12 godina donosi nacionalna studija

pod nazivom „Istraživanje gojaznosti i siromaštva kod djece Crne Gore-klinički, patofiziološki i preventivni aspekti

58

“, sprovedena na uzorku od 4097 djece u periodu od 2012-2015 godine. Studijom je utvrđena prevalenca predgojaznosti kod djece koja je iznosila 22.9%, od toga 5.3% gojazno u užem smislu prema IOTF kriterijumu za procjenu nutritivnog statusa. Pored IOTF, prevalenca predgojazne i gojazne djece određivana je i prema SZO (27.0%; od toga gojaznih 10.8%) i CDC (24.5%; od toga gojaznih 9.0%) kriterijumu za procjenu nutritivnog statusa (18).

1.3. Uzročni faktori gojaznosti Vjeruje se da je 90% slučajeva gojaznosti multifaktorijalnog porijekla, čiju osnovu čini nesklad između energetske unosa i potrošnje, dok svega 10% ima jasnu izolovanu genetsku ili hormonalnu prirodu (19). Do sada poznati faktori sredine koji utiču na nastanak gojaznosti jesu prenatalni (placentalna insuficijencija, malnutricija ili pretjerana tjelesna masa majke, dijabetes melitus majke, aktivno i pasivno izlaganje duvanskom dimu u toku trudnoće), postnatalni (rođenje carskim rezom, nedovoljno dojenje u toku prvih šest mjeseci, rane nutritivne navike, traume, infekcije i tumori centralnog nervnog sistema, upotreba antibiotika u prvim mjesecima života) (20, 21), kasnije su to način ishrane, nedovoljna fizička aktivnost kao i kvalitet i dužina spavanja (22), čak i izloženost infekcijama pojedinim sojevima virusa kao što je adenovirus 36 (23). Rođenje carskim rezom kao i rana i prekomjerna upotreba 5 antibiotika dovodi do izmjene intestinalne mikroflore za koju se smatra da igra u važnu ulogu u regulaciji metabolizma (20). Čini se da je tjelesna masa roditelja najuticajniji nezavisni faktor nastanka gojaznosti kod djece. Djeca sa najmanje jednim gojaznim roditeljem imaju 3-4 puta povećan rizik da i sama postanu gojazna. Ovo se pripisuje djelimično genetskoj predispoziciji, a većim dijelom prehranbenim navikama koje se stiču u porodici kao i sedentarnim navikama koje djeca usvajaju od svojih roditelja (24). Može se zaključiti da je savremena epidemija gojaznosti u svijetu u okviru populacije najviše nastala kao rezultat promjena u načinu ishrane i sedentarnog načina života (24). Ulogu u nastanku gojaznosti igra i genetska predispozicija, a tip nasljeđivanja može biti monogeniski (5%) i poligeniski (95%). To znači da je u najvećem broju slučajeva uključeno više gena, čija kompleksna interakcija rezultira gojaznošću (25). Utvrđeno je da polimorfizam različitih gena koji kontrolišu apetit i metabolizam mogu da utiču na nastanak gojaznosti (20). Porodične, kao i studije blizanaca, otkrivaju da procenat heritabilnosti BMI iznosi 40-70% (26). Gojaznost nesumnjivo posjeduje genetsku osnovu, što se najbolje uočava iz studija sprovedenih nad usvojenom djecom; naime, nađeno je da tjelesna masa ove djece više odgovara tjelesnoj masi njihovih bioloških roditelja, nego tjelesnoj masi usvojitelja. Naravno, kalorijski unos van svake sumnje predstavlja permisivni faktor za ostvarenje genetske predispozicije za razvoj gojaznosti (26).

6 1.4. Patofiziologija gojaznosti Centralno mjesto u patofiziologiji gojaznosti zauzima adipozno tkivo kod kojeg razlikujemo dvije osnovne vrste - žuto i mrko (Slika 1): Slika 1. Vrste masnog tkiva – histološki (hematoksilin/eozin). Fotografija: van Marken Lichtenbelt i sar. 2009 Do 70-ih godina XX vijeka se smatralo da adipozno tkivo igra ulogu skladišta energije za potrebe ostalih tkiva, kao i ulogu u toplotnoj izolaciji organizma. Danas je, međutim, poznato da adipozno tkivo predstavlja moćan endokrini organ; naime adipociti proizvode peptidne molekule-adipokine, dok matriks proizvodi citokine (12). Ne treba zaboraviti ni ulogu perivaskularnog masnog tkiva, koji predstavlja ključni modulator endotelne funkcije, sekrećući brojne autokrine i parakrine supstance, a koje prilikom svoje ekspanzije uslijed gojaznosti gubi svoju vazoregulatornu ulogu kao posljedica smanjene produkcije vazodilatatornih adipokina, kao i anti-aterogenu ulogu uslijed slabije sinteze adiponektina (27). Adipozno tkivo sačinjeno je od različitih vrsta ćelija kao što su adipociti, fibroblasti, endotelne ćelije, kao i različiti tipovi imunih ćelija (28). Adipociti luče hemijske supstance među kojima su leptin, rezistin, faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), 7 proteina komplementa, adipin, adiponektin, protrombotske agense (inhibitor aktivatora plazminogena-1), metaboličke supstrate (slobodne masne kiseline, glicerol), enzime (lipoproteinska lipaza), apolipoprotein E, aromatazu za

sintezu estrogenu, retinol-vezujući protein (RBP) i angiotenzinogen (29). Molekuli koje proizvodi adipozno tkivo (adipokini ili adipocitokini) igraju ulogu u regulaciji apetita i energetske ravnoteže, osjetljivosti na insulin, angiogeneze, krvnog pritiska, metabolizma masti kao i na održavanje homeostaze glukoze (30) (Slika 2): Rezistin Visfatin Leptin RBP-4 Adipozno tkivo Omentin Adiponektin Apelin Slika 2. Neki od adipokina koje proizvodi adipozno tkivo Funkcija proteina sekretovanih u adipocitima je različita, neki od njih imaju proinflamatornu, neki metaboličku, dok su treći uključeni u proces homeostaze. Leptin je hormon kojeg proizvodi masno tkivo a koji ima izuzetno važnu ulogu u kontroli homeostaze energije. Leptin se vezuje za svoj specifični receptor (LepR) koji se eksprimira u hipotalamusu (31). Njegovo osnovno djelovanje se sastoji u prepoznavanju negativne energetske ravnoteže odnosno sniženih energetske rezerve, što se ogleda u smanjenom lučenju leptina, aktivacijom centra za glad i ponovnim uspostavljanjem energetske ravnoteže. Koncentracija leptina u krvi pokazuje dnevne varijacije, sa najvećom sekrecijom iza ponoći, a najmanjom u priepodnevnim časovima (32). Glavno mjesto dejstva leptina u centralnom nervnom sistemu jeste hipotalamus, odnosno centar za osjećaj sitosti i gladi. Pored toga, leptin utiče i na termogenezu, početak puberteta i reproduktivnu funkciju. Lučenje leptina podstiče insulin, a inhibiraju kateholamini, hipoglikemijski kao i neki drugi medikamenti. Sekrecija leptina se povećava prilikom porasta tjelesne mase, pod dejstvom glukoze, insulina, kortizola i nekih citokina, a smanjuje se prilikom gubitka tjelesne mase, gladovanja, izloženosti hladnoći i dr. (32). Najnovija istraživanja pokazala su da hiperleptinemija odnosno rezistencija na leptin mogu značajno da utiču na strukturu i funkciju vaskularnog endotela, predstavljajući na taj način jednu od veza između gojaznosti i bolesti kardiovaskularnog sistema, već u pedijatrijskoj populaciji (33). Još jedan važan adipokin koji je povezan sa patofiziologijom gojaznosti jeste rezistin. Radi se o hormonu proteinske strukture koji se stvara u makrofagima i masnom tkivu gdje i ostvaruje jedan dio svog efekta, dok drugi ostvaruje u jetri i mišićnom tkivu. Otkriće rezistina 2001. godine predstavljalo je veliki korak u objašnjenju bliske veze između gojaznosti i dijabetesa tipa 2 (29). Epidemiološke i genetske studije su pokazale da su povišeni nivoi rezistina u krvi povezani sa većim rizikom od razvoja insulinske rezistencije, dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih oboljenja. Rezistin posreduje u patogenezi ateroskleroze na način što uzrokuje endotelnu disfunkciju, proliferaciju glatkih mišićnih ćelija, formiranje pjenastih ćelija kao i inflamaciju lokalizovanu u arterijskom zidu uopšte. Imajući u vidu navedeno, u nekim studijama, rezistin se pokazao kao prediktivni faktor za nastanak nepovoljnog kliničkog ishoda kod adultnih pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima Takođe, utvrđena je povezanost povišene koncentracije rezistina i arterijske hipertenzije (34). Sa druge strane, smanjenje BMI, procenta tjelesne, a naročito visceralne masti, pad nivoa glukoze i insulina u krvi prilikom gubitka tjelesne mase, praćene su proporcionalnim smanjenjem nivoa rezistina u krvi (29). Istraživanja su pokazala udruženost povišenih koncentracija rezistina u krvi sa suficitom u tjelesnoj masi i u dječijem uzrastu (35). 9 Adiponektin je citokin kojeg sekretuju adipociti i koji djeluje inhibitorno na preadipocitnu diferencijaciju, time upravljajući rastom masnog tkiva (32, 36). Adiponektin je poznat kao činilac koji pozitivno utiče na regulaciju nivoa glukoze u krvi, metabolizam lipida, kao i na insulinsku osjetljivost. Budući da posjeduje antioksidantne i antiinflamatorne efekte, za razliku od većine drugih adipokina, adiponektin pokazuje negativnu korelaciju sa gojaznošću i protektivni efekat u odnosu na istu (37). Ustanovljeno je da sa uvećanjem masnog tkiva dolazi i do smanjene produkcije adiponektina, i obrnuto - gubitak tjelesne mase praćen je porastom serumske koncentracije adiponektina (36). Istraživanja su pokazala da mali nivo adiponektina u krvi imaju gojazni i pacijenti oboljeli od dijabetesa tipa 2 kao i osobe sa metaboličkim sindromom (36, 37). Koncentracije adiponektina su veće kod žena nego kod muškaraca, zbog proporcionalno veće količine masnog tkiva koje žene posjeduju (32). Neke studije pokazale su da je koncentracija adiponektina u krvi direktno proporcionalna koncentraciji

HDL-holesterola, apolipoproteina A1, kao i da je obrnuto proporcionalna koncentraciji leptina i insulina u krvi, čime je potvrđena veza između između deficijencije adiponektina koja se viđa u gojznosti, rezistencije na insulin, kao i dislipidemije (32, 36). Faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α) je citokin sekretovan od strane adipocita i makrofaga tokom akutnog i hroničnog zapaljenja ali i kancerogeneze. Integrisanost metaboličkih i imunoloških procesa koji su od fundamentalnog značaja za održanje života, može se upravo vidjeti na primjeru ovog citokina. Naime, masno tkivo je, kao što je već prethodno bilo riječi o tome, metabolički aktivno, i u slučaju njegovog suficita, može da postane ishodište procesa inflamacije niskog stepena. Sa druge strane, inflamatorni proces igra jednu od ključnih uloga u patogenezi ne samo gojznosti, već i pridruženih oboljenja poput insulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2 (38). Mogući mehanizam kojim TNF- α utiče na nastanak insulinske rezistencije jeste uticaj na smanjenje fosforilacije insulinskih receptora, i smanjenje ekspresije gena za insulin-senzitivni transporter glukoze GLUT-4, koji su odgovorni za signalnu funkciju insulina (38). Takođe, TNF- α povećava lipolizu i oslobađanje slobodnih masnih kiselina, što samo po sebi može da izazove insulinsku rezistenciju (29). Međutim, da stvari nisu sasvim jasne kada je u pitanju povezanost TNF- α i gojznosti pokazuje i najnovija britanska meta studija koja se bavila sumiranjem rezultata uticaja primjene inhibitora TNF- α na tjelesnu masu ispitanika. Naime, jednim brojem istraživanja pokazano je da je došlo do značajnog povećanja tjelesne mase kod pacijenata kod kojih je vršena primjena inhibitora TNF- α . Jedno od ponuđenih objašnjenja jeste da ovaj citokin potencijalno može da stimuliše centar za glad u hipotalamusu ali i mogućnost ubrzavanja kataboličkih procesa u perifernim tkivima, što otvara sasvim nove i malo poznate aspekte povezanosti TNF- α sa poremećajima nutritivnog statusa tipa gojznosti (39). Interleukin-6 (IL-6) je cirkulišući multifunkcionalni citokin kojeg proizvode brojne ćelije kao što su fibroblasti, endotelne ćelije, monociti odnosno makrofagi, T ćelije, različite tumorske ćelije ali i adipociti. Interleukin-6 smanjuje aktivnost lipoproteinske lipaze u masnom tkivu, što dovodi do slabijeg uklanjanja triglicerida iz cirkulacije i njihove pojačane sinteze u jetri. Utvrđeno je da su koncentracije IL-6 u krvi, kao i u masnom tkivu u pozitivnoj korelaciji sa BMI (32, 36). Pored toga, studije su pokazale da osobe sa povišenom serumskom koncentracijom IL-6 mogu da budu u povećanom riziku od razvoja insulinske rezistencije, dijabetesa tipa 2 ali i abnormalnosti u koncentraciji serumskih lipida (40). Ghrelin je hormon koji nije proizvod sekrecije adipocita, ali koji je od velikog značaja kada je u pitanju regulacija sitosti i gladi a samim tim i energetskog metabolizma, te je opisan u ovom poglavlju. Ghrelin je gastrointestinalni hormon kojeg najvećim dijelom sekretuju ćelije koje oblažu fundus želuca i Y ćelije pankreasa koje stimulišu glad (41). Manjim dijelom sekretuju ga i mukoza duodenuma i jejunuma, kao i pituitarna žlijezda (42). Ghrelin predstavlja najjači poznati oreksigeni molekul. Nivo serumskog ghrelina raste prije, a pada nakon unosa hrane. Stimulacijom apetita, ghrelin dovodi do povećanog unosa hrane, a time potencijalno i gojznosti. Prilikom gubitka tjelesna mase, serumski nivo ghrelina raste, dok je kod gojaznih serumski nivo ghrelina značajno niži, suprotno kretanju serumskog nivoa leptina. Drugim riječima, nivo ghrelina stoji u negativnoj korelaciji sa indeksom tjelesne mase, za razliku od leptina koji stoji u pozitivnoj korelaciji sa BMI (41). 11 Adipokini i njihova uloga u patofiziologiji gojznosti i dalje ne prestaju da intrigiraju naučni svijet. U pokušaju razumijevanja biološke uloge masnog tkiva i njene kliničke povezanosti sa poremećajima metabolizma kod djece i odraslih, u protekloj deceniji identifikovana je čitava paleta novih adipokina, od kojih se neki poput visfatina, hemerina, apelina, i semaforina 3 C dovode u vezu sa patofiziologijom gojznosti kao i dijabetesom tipa 2 (43). Ekspanzija adipoznog tkiva u gojznosti može da bude uzrokovana hipertrofijom (uvećanjem zapremine adipocita) i/ili hiperplazijom (uvećanjem broja adipocita). Hipertrofija i hiperplazija adipocita regulisana je kako genetskim tako i faktorima sredine (44). Pri vrijednostima BMI > 35.5 povećava se i broj i volumen adipocita. Pošto se volumen

adipocita ne može beskonačno povećavati, to će pri hronično povećanom energetsom unosu, u trenutku kada adipociti dostignu kritičnu veličinu, ponovo otpočeti proces diferencijacije preadipocita. Inače masno tkivo obiluje prethodnicima zrelih adipocita, kao potencijalnim rezervoarom za ponovno otpočinjanje procesa diferencijacije (45). Kod ljudi subkutano masno tkivo počinje da se razvija tokom 14-24 nedelje gestacije, prije 28. nedelje najveći dio depoa masti već je formiran. Tokom prve godine života dolazi do povećanja broja i veličine adipocita, da bi taj proces mirovao do perioda adolescencije kada dolazi do ponovnog uvećanja masnog tkiva (44). Hiperplazija i hipertrofija adipoznog tkiva predstavljaju patofiziološki supstrat za nastanak metaboličkog sindroma, čije su osnovne odlike: insulinska rezistencija, aterogena dislipidemija, i endotelna disfunkcija (30), koji su preteča kliničkog ispoljavanja dijabetes melitus-a tipa 2, hipertenzije, kardio i cerebrovaskularnih oboljenja (12). Prema savremenim shvatanjima, kompleks metaboličkog sindroma uključuje: insulinsku rezistenciju i hiperinsulinemiju, abdominalno-visceralnu gojaznost, primarnu arterijsku hipertenziju, narušenu toleranciju prema glukozu ili dijabetes melitus-u tipa 2, dislipidemiju, hiperurikemiju, promjene hemostaze pretrombotičke prirode, kao i ranu aterosklerozu (46) (Slika 3): 12 Centralna gojaznost Dislipidemija Hipertenzija Insulinska rezistencija Metabolički sindrom Slika 3: Komponente metaboličkog sindroma Istraživanja pokazuju da pored ukupne količine adipoznog tkiva u organizmu, veoma važnu ulogu igra i njegov raspored; tako razlikujemo centralni (androidni/»jabuka«), i periferni (ginoidni/»kruška«) tip gojaznosti, o čemu je bilo riječi (Slika 4): Slika 4. Tipovi distribucije masnog tkiva Izvor:

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/metabolic-syndrome/symptoms-causes/syc-20351916>

222

Centralni tip gojaznosti, sa abdominalnom distribucijom adipoznog tkiva je daleko češće povezan sa pratećim komorbiditetima u odnosu na periferni tip, gdje je adipozno tkivo pretežno glutealno raspoređeno (19). 13 1.4.1. Gojaznost i poremećaj metabolizma ugljenih hidrata i lipida Epidemija gojaznosti u dječijoj populaciji rezultovala je porastom incidence i prevalence sekundarne kombinovane dislipidemije, koju karakteriše povećanje serumskih triglicerida i koncentracije LDL (lipoprotein niske gustine) holesterolske frakcije, uz istovremenu redukciju koncentracije HDL-holesterola u serumu (47). Ovakav lipidni profil se objašnjava povećanim prilivom supstrata za sintezu triglicerida u jetri (uslijed pojačanog priliva ugljenih hidrata), smanjenom aktivnošću lipoproteinske lipaze u mišićima, a povećanjem aktivnosti iste u masnom tkivu, povećanjem transporta i sinteze holesterola (1). Postoji bliska korelacija između dislipidemije i abdominalne gojaznosti. Visceralno adipozno tkivo direktno doprinosi hipertrigliceridemiji zahvaljujući dopremanju slobodnih masnih kiselina u jetru (47). U Tabeli 3 date su preporuke za lipidni status kao i identifikaciju djece i adolescenata u visokom riziku za razvoj kardiovaskularnih bolesti (48): Tabela 3. Granične i rizične vrijednosti lipida u serumu kod djece Lipidi u serumu Granične vrijednosti Povišene vrijednosti

Ukupni holesterol LDL-holesterol Trigliceridi HDL-holesterol > 4.40 mmol/l > 2.85 mmol/l > 1.7 mmol/l < 0.90 mmol/l > 5.17 mmol/l > 3.36 mmol/l > 1.7 mmol/l

114

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

procjenjuje stanje funkcije postojećih beta ćelija i insulinske 14 senzitivnosti kao procenat u odnosu na normalnu referentnu populaciju 184

. Vrijednost indeksa se računa putem formule: glukoza natašte (mmol/L) \times bazalni insulin (mU/L)/22.5. Opšte prihvaćena granična vrijednost HOMA-IR za odrasle iznosi 2.5, dok za dječiji uzrast i dalje ne postoji usaglašeno naučno mišljenje (49). Jedan broja istraživača predlaže uključivanje ispitivanja aktivnosti enzima jetre, tačnije serumske aktivnosti alanin-aminotransferaze (ALT) kao jednog od važnih markera metaboličkog sindroma (50). Studije sprovedene kod mladih gojaznih ljudi utvrdile su da povišena serumska aktivnost ALT u djetinjstvu pozitivno korelira sa bolestima kardiovaskularnog sistema u odrasloj dobi (51). Serumska aktivnost ALT korelira sa intrahepatičkim nivoom lipida, insulinskom rezistencijom, kao i drugim komponentama metaboličkog sindroma u toku djetinjstva. Osobe sa povišenom enzimskom aktivnošću ALT su skloniji dislipidemiji, hipertenziji kao i šećernoj bolesti u odnosu na individue slične tjelesne mase bez porasta serumske ALT aktivnosti, čak i tokom perioda adolescencije. Kao rezultat svega ovoga, postoji povećan mortalitet od kardiovaskularnih bolesti, i to znatno više nego od nealkoholne steatoze jetre kod subjekata sa registrovanim porastom serumske ALT aktivnosti (50,51). Neki istraživači čak tvrde da nealkoholna steatoza jetre, koja često prethodi razvoju metaboličkog sindroma, može da bude moćniji prediktor kardiovaskularnih bolesti od same gojaznosti. Prema nekim istraživačima, serumska aktivnost ALT može da posluži kao prediktor kardiovaskularnog rizika i njegovih činilaca poput centralne gojaznosti, arterijske hipertenzije, dislipidemije i insulinske rezistencije. Budući da se serumska aktivnost ALT razlikuje među rasama i polovima, od velikog značaja je služiti se nacionalnim referentnim tablicama, kako bi se precizno analizirali različiti metabolički profili povezani sa kardiovaskularnim bolestima (50). 1.4.2. Gojaznost i inflamacija Izmijenjena

ekspresija adipokina udružena sa gojaznošću dovodi do indukcije hronične sistemske inflamacije 163 niskog stepena i dislipidemije koje udružene mogu da dovedu do ubrzane i rane ateroskleroze

(52). Uslijed faktora koji dovode do gojaznosti, dolazi do 15 akumulacije lipida u adipocitima, koji predstavljaju okidač za nastanak ćelijskog stresa i aktivacije inflamatornog odgovora odnosno pojačane produkcije proinflamatornih molekula kao što su TNF- α , IL-6, leptin i rezistin, zatim hemokina kao što je monocitni hemoatraktni protein-1 (MCP-1) kao i drugih proaterogenih medijatora poput inhibitora aktivacije plazminogena (PAI-1). Endotelni adhezivni molekuli privlače inflamatorne ćelije u pravcu adipoznog tkiva. Prisutni monociti diferenciraju se u makrofage koji dodatno pojačavaju

inflamatorni odgovor i sami produkujući inflamatorne citokine i hemokine (27). Ovi makrofagi, u sklopu masnog tkiva fagocituju kapljice masti kao i apoptotične adipocite koji prskaju usred pretjerane akumulacije lipida, oslobađajući na taj način reaktivne kiseonične molekule produbljujući stanje ćelijskog stresa (53). Sve više dokaza koji potiču sa animalnih modela ukazuju na to da je patogeneza gojaznosti kao i metabolička disfunkcija u vezi sa njom povezana sa razvojem sistemske inflamacije niskog stepena. Epidemiološke studije pokazale su povezanost između metaboličkih bolesti udruženih sa gojaznošću i hronične inflamacije niskog stepena. Uvećanje mase adipoznog tkiva povezano je sa povećanjem serumskog nivoa proinflamatornog markera C-reaktivnog protein (CRP) (54). U jetri otpočinje pojačana produkcija CRP u cilju amplifikacije pro-inflamatornog efekta citokina (53). Pored toga visoke vrijednosti CRP imaju prediktivni značaj kada je u pitanju razvoj dijabetes melitusa tipa 2, (54) dok su pojedine studije utvrdile korelaciju CRP sa povišenom vrijednošću krvnog pritiska kod gojazne djece (55). Osim toga, utvrđeno je da su različiti tipovi imunih ćelija poput makrofaga, CD8+ limfocita u adipoznom tkivu jasno umiješani u regulaciju inflamacije u samom masnom tkivu kao i razvoj insulinske rezistencije (28). Takođe, brojne studije pokazale su da povećana sekrecija proinflamatornog adipokina RBP-4 od strane hipertrofičnog adipoznog tkiva može da dovede do pojave insulinske rezistencije (56). Udruženost gojaznosti, inflamacije i kardiometaboličkih komorbiditeta shematski su prikazane na slici 5: 16 Slika 5: Povezanost gojaznosti, inflamacije i kardiometaboličkih komorbiditeta Izvor: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/136584/fig1/> Iz navedenog slijedi da brojni mehanizmi mogu da doprinesu razvoju komorbiditeta kod gojaznih osoba čak i u prve dvije decenije života, između ostalog to su disregulacija proinflamatornog odgovora u tkivima poput mišića ili jetre, abnormalna produkcija adipokina kao i oksidativni stres (57).

1.4.3. Gojaznost i oksidativni stres Reaktivna kiseonična jedinjenja obuhvataju superoksid (O_2^-), vodonik peroksid (H_2O_2), hipohlorit (ClO^-), hidroksilni radikal ($OH\cdot$). U niskim koncentracijama ova jedinjenja ispoljavaju korisne biološke efekte poput imunološki posredovane borbe protiv patogenih mikroorganizama kao i unutarćelijske signalizacije. U visokim koncentracijama ova izuzetno reaktivna jedinjenja mogu da djeluju nepovoljno na molekule deoksiribonukleinske kiseline (DNK), lipide i proteine, i na taj način da dovedu do oštećenja ćelije ili ćelijske smrti (58). U procjeni integriteta funkcije svih prisutnih antioksidanasa u plazmi izuzetno koristan marker predstavlja ukupni antioksidativni status (TAS), dok se od pojedinačnih markera mogu određivati retinol, karotenoidi, vitamini E i C, glutation, mokraćna kiselina, minerali, naročito cink i selen, kao i različiti 17 antioksidativni enzimi. Pomenuti markeri imaju dokazanu prediktivnu ulogu kada je u pitanju razvoj kardiovaskularnih bolesti kod predgojaznih i gojaznih ljudi (58). Kada je u pitanju gojaznost, važnu stavku predstavlja i njena povezanost sa nastankom sistemske oksidativnog stresa, kojem se u naučnim krugovima poklanja sve više pažnje (59). Naime, za oksidativni stres je nedvosmisleno utvrđeno da igra veoma značajnu ulogu u patogenezi različitih oboljenja. Brojne studije ukazuju na to da upravo gojaznost može da bude promotor nastanka i razvoja oksidativnog stresa u organizmu, čak i kod mlađih osoba u čijoj krvi može da se detektuje povišena koncentracija oksidisanih LDL (ox-LDL) čestica (52, 58). Povećana produkcija slobodnih radikala u masnom tkivu zbog povećane aktivnosti nikotinamid-dinukleotid-fosfataze i smanjenje antioksidantne enzimske aktivnosti prouzrokuje neregulisanu lokalnu produkciju adipokina kao što su PAI-1, TNF- α , rezistin, leptin i adiponektin. Povećanje parametara oksidativnog stresa u krvi može da dovede do oštećenja brojnih organa, kao i do razvoja insulinske rezistencije kod gojaznih subjekata, praćeno slabijim oslobađanjem insulina iz beta-ćelija pankreasa, disfunkcijom endotela i posljedične ateromatозne izmjene vaskularnog zida (52). U dječijem uzrastu, biomarkeri oksidativnog stresa pozitivno koreliraju sa pokazateljima oštećenja

endotelne funkcije i proinflamatornim markerima kod gojaznih sa nekim razlikama uočenim između prepubertetske i pubertetske djece (60). Utvrđena je

pozitivna korelacija između oksidativnog stresa i markera inflamacije, hiperglikemije i

40

dislipidemije. Kod mladih osoba sa predgojaznošću ili gojaznošću markeri oksidativnog stresa pozitivno koreliraju sa centralnom distribucijom masnog tkiva, trigliceridemijom, insulinemijom, dok negativno koreliraju sa HDL-holesterolom, ukazujući na povišen rizik od nastanka metaboličkog sindroma u ovoj populaciji. Kod gojazne djece i adolescenata, naročito onih sa centralnim tipom gojaznosti opisana je deficijencija minerala poput selena i cinka, koja umanjuje antioksidativnu zaštitu, dok je kod morbidno gojaznih subjekata uočen deficit magnezijuma i gvožđa. Nizak nivo antioksidanata uočen je je kod gojaznih ispitanika širom Evrope, Amerike itd. (58). Kada adipociti dostignu suprafiziološki limit i postanu nefunkcionalni u smislu depoa energije, nastupa lipotoksičnost. Masnoće se neadekvatno nakupljaju oko srčanog mišića, u 18 jetri, pankreasu, skeletnoj muskulaturi, gdje postaju okidač za disfunkciju navedenih organa. Unutarćelijski trigliceridi usporavaju brzinu mitohondrijalne oksidativne fosforilacije i uzrokuje tzv. "curenje" elektrona i oslobađanje slobodnih radikala sa svim svojim posljedicama (58). Teme oksidativni stres i ateroskleroza usko su povezane;

oksidativni stres se identifikuje preko procesa ateroskleroze, čiji je rani stadijum endotelna disfunkcija.

79

Sa napredovanjem procesa ateroskleroze, dolazi do produkcije velike količine slobodnih radikala koji dalje podstiču aterogenezu

(52). Brojni citokini, kao što su TNF- α ,

interleukini (IL-1, IL-6), angiotenzin II, igraju značajnu ulogu u intracelularnoj produkciji slobodnih

79

radikala. Visoke koncentracije LDL čestica, posebno oksidativne forme (ox-LDL), izazivaju dodatnu produkciju slobodnih radikala

(52). Eksperimentalna istraživanja ukazuju na to da IGF-1 kod odraslih posjeduje antioksidantna, antiinflamatorna svojstva, kao i da utiče na povećanje stabilnosti ali i na redukciju aterosklerotskog plaka kod odraslih. Međutim, kada je u pitanju dječija dob, ne postoji dovoljan broj studija koji bi sa sigurnošću utvrdio tačnu povezanost IGF-1 sa razvojem rane, subkliničke ateroskleroze, koja se može vidjeti kod gojazne djece (61, 62). Takođe, pokazalo se da mokraćna kiselina može da posjeduje značajna protektivna antioksidativna svojstva kod gojaznih subjekata (63). Uloga oksidativnog stresa na razvoj hipertenzije kod gojazne djece opisana je u nekim studijama, mada u velikom broju istraživanja ta asocijacija nije dovoljno razjašnjena (55). Kompleksna povezanost hipertrofičnog masnog tkiva inflamacije i oksidativnog stresa prikazana je na slici 6: 19 Slika 6. Povezanost hipertrofičnog masnog tkiva, inflamacije i oksidativnog stresa Shema: Yao L i sar. 2014;

Francisqueti FV i sar. 2015; Brojne epidemiološke studije potvrdile su povezanost hiperurikemije, gojaznosti i komponenti metaboličkog sindroma (64, 65). Smatra se da hiperinsulinemija kao čest pratilac gojaznosti, dovodi do povišene reapsorpcije mokraćne kiseline na nivou renalnih tubula. Opisana je dualna uloga mokraćne kiseline u smislu i prooksidantnog i antioksidantnog dejstva, u zavisnosti od različitih okolnosti. Neke studije sugerišu antioksidativna svojstva mokraćne kiseline kao moćne zaštite od ćelijskog oštećenja nastalog posredstvom slobodnih radikala u stanju povišenog oksidativnog stresa kod gojaznih subjekata. Imajući u vidu gore navedene činjenice, sve je veći broj studija koje predlažu upravo mokraćnu kiselinu kao prediktivni činilac za razvoj gojaznosti, metaboličkog sindroma i šećerne bolesti (64, 65).

1.4.4. Uloga oligoelemenata cinka i bakra u gojaznosti

Porast interesovanja za oligoelemente i njihov uticaj na patogenezu gojaznosti naročito je porastao u poslednje dvije decenije. Elementi u tragu ili oligoelementi predstavljaju esencijalne nutrijente koji posjeduju regulatornu, imunološku i antioksidativnu funkciju budući da čine ključne komponente ili kofaktore enzima koji regulišu brojne metaboličke procese (66). Do danas, mali broj studija se bavio pitanjem povezanosti elemenata u tragu bakra i cinka i dječije gojaznosti a posebno njenih komplikacija (67). Oligoelementi su uključeni u produkciju protektivnih činilaca usmjerenih protiv inflamacije i peroksidacije koji predstavljaju ključne faktore za razvoj metaboličkih komplikacija gojaznosti, arterijske hipertenzije, dislipidemije, insulinske rezistencije ili dijabetes melitusa. Zbog navedenih činjenica istraživanje oligoelemenata i alteracije njihovih serumskih koncentracija predstavlja zanimljivo područje koje može da rasvijetli njihovu ulogu u patogenezi gojaznosti i udruženih metaboličkih bolesti (66). Cink (Zn) je esencijalni konstituent nekoliko enzimskih sistema, uključujući i one koji učestvuju u sintezi proteina i nukleinskih kiselina (68). Predstavlja element u tragu od velikog značaja za određene metaboličke puteve budući da je kofaktor različitih enzima u metabolizmu ugljenih hidrata, proteina i lipida. Takođe je efikasan kao antioksidans (69). Za cink se pretpostavlja da bi mogao da igra važnu ulogu u regulaciji apetita i osjećaja sitosti, što predstavlja samo jednu od ispitanih uloga cinka u patogenezi gojaznosti. Kod gojaznih osoba uočena je deficijencija cinka, i to već u dječijem uzrastu (66, 70) koja, pored ostalog može da igra ulogu u razvoju inflamacije (71). Studije su takođe pokazale da cink igra važnu ulogu u homeostazi glukoze, uočeno je da serumski nivo cinka obrnuto korelira sa glikemijom i insulinemijom (71). Cink igra glavnu ulogu u stabilizaciji insulinskih heksamera i skladištenju hormona u pankreasu (69). Opisana je takođe asocijacija cink alfa 2 glikoproteina potkožnog masnog tkiva sa insulinskom senzitivnošću u smislu inverzne korelacije. Na eksperimentalnom modelu miša uočeno je da ubrizgavanje ovog glikoproteina koji pokazuje funkcionalnu sličnost sa adiponektinom, dovodi do mobilizacije lipida i povećanja insulinske osjetljivosti (72). Takođe je utvrđeno da je niska koncentracija cink alfa 2 glikoproteina u vezi sa niskom serumskom koncentracijom 21 adiponektina, kao i povišenom koncentracijom leptina. Neke studije sugerišu mogućnost da leptinska rezistencija nastaje jednim dijelom kao posljedica deficijencije cinka (66). Bakar (Cu) predstavlja, između ostalog, komponentu antioksidativnih enzima čija je uloga da zaštite organizam od dejstva slobodnih radikala, koji igraju značajnu ulogu u etiopatogenezi kardiometaboličkih komplikacija gojaznosti (66). Porast interesovanja za bakar od strane stručne javnosti naročito je izražen od onog trenutka kada se uočilo da porast ili pad serumske koncentracije bakra može da bude povezano za različitim metaboličkim nepravilnostima. Na modelu miša pokazano je da deficijencija bakra stoji u vezi sa hipertenzijom, steatozom jetre i insulinskom rezistencijom, kao i povećanim proinflamatornim odgovorom (73). Neravnoteža u metabolizmu bakra može da bude okidač za nastanak hiperholesterolemije, hipertrigliceridemije i pojačane oksidacije lipoproteina (66, 69, 73). Neke studije pokazale su povišenu koncentraciju serumskog bakra kod gojazne djece (66) kao i povećanu enzimsku aktivnost Cu–Zn superoksid dismutaze, čija je fiziološka uloga u neutralizaciji oksidativnog stresa a

koja predstavlja sponu između bakra i antioksidativne zaštite organizma (73). 1.4.5. Gojaznost i insulinu-sličan faktor rasta (IGF-1) lako najpoznatiji po svom učinku na rast i razvoj tkiva i organa, IGF-1 i IGF-osovina imaju i brojne druge dokazane uloge (7). Naime, poznato je da su serumske koncentracije IGF-1 izmijenjene u gojaznosti, kao i da su povezane sa narušenom homeostazom ugljenih hidrata i masti, hiperinsulinemijom i insulinskom rezistencijom, ali je manje poznato na koji način. Prema nekim istraživanjima, nivo IGF-1 je povišen u serumu gojaznih osoba, imajući u vidu efekat hiperinsulinemije kao čestog pratioca gojaznosti, na sintezu i biološku aktivnost IGF-1 (74). Takođe, neke studije su pokazale da su visoke serumske vrijednosti IGF-1 u ranom djetinjstvu povezane sa gojaznošću u kasnijem periodu života (75). Međutim imajući u vidu složene odnose između IGF-osovine, ishrane i rasta u toku djetinjstva, tačan način međusobne povezanosti IGF-1 i gojaznosti u dječijem uzrastu ostaje nedovoljno jasan. Kod odraslih, sekrecija IGF-1 zavisi od brojnih endogenih i egzogenih faktora, što zapravo i komplikuje ispitivanje povezanosti IGF-1 gojaznosti i komorbiditeta (Slika 7) 22 Slika 7. Faktori koji utiču na sekreciju hormona rasta i IGF-1 kod odraslih Shema: Werner F. Blum. IGF-1 workshop Aschau, 2014. Nasuprot ovim tezama, rezultati nekih studija ukazuju da je znatan broj faktora rizika koji se tradicionalno dovode u vezu sa kardiovaskularnim oboljenjima, kao što su gojaznost, dislipidemija, insulinska rezistencija, povišeni serumski markeri inflamacije (CRP), povišen odnos struk-kuk kao i hipertenzija, povezan sa niskom serumskom koncentracijom IGF-1 (76, 77, 78). Štaviše, opisani su pozitivni efekti primjene hormona rasta (koji stimuliše produkciju IGF-1 od strane jetre ali i drugih tkiva) kod pacijenata sa centralnom gojaznošću na metabolizam ugljenih hidrata i masti (79). Pored gore opisanog, IGF-1 može da doprinese razvoju gojaznosti imajuću vidu i njegovu ulogu u inhibiciji ćelijske apoptoze i ćelijskoj proliferaciji. Prema jednom broju istraživanja, ove osobine IGF-1 bi jednim dijelom mogle predstavljati sponu između gojaznosti i kancerogeneze (5). Istraživanja takođe ukazuju na mogući anti-inflamatorni, antioksidativni i citoprotektivni efekat IGF-1. Naime, povišene serumske koncentracije IGF-1 utiču na smanjenje proinflamatornih 23 citokina kao i oksidativnog stresa uopšte, na taj način smanjujući i vaskularni inflamatorni odgovor i usporavajući progresiju aterosklerotskog plaka (80, 81, 82). Međutim, i ova teorija je pronašla svoje oponente, te tako ima dokaza da suprafiziološki nivoi IGF-1 imaju upravo suprotni efekat, te da djeluju proinflamatorno, povećavajući na taj način rizik od kardiometaboličkih komplikacija (83). U svakom slučaju, tačan mehanizam povezanosti između porasta IGF-1 koncentracije i inflamacije niskog stepena udružene sa gojaznošću i dalje ostaje otvoreno pitanje za nauku. 1.4.6. Gojaznost i vitamin D Posljednjih godina, razvoj molekularne biologije i dijagnostičkih tehnika rezultirao je otkrićem receptora aktivnog oblika vitamina D u organima i tkivima koji nisu uključeni u regulaciju metabolizma minerala, kalcijuma i fosfora, što svakako predstavlja najpoznatiju fiziološku funkciju gore pomenutog vitamina. Istraživanja su pokazala da se vitamin D- receptor (VDR) nalazi u beta-ćelijama pankreasa, glatkim mišićnim ćelijama, monocitima i adipocitima, što svjedoči u prilog hipotezi da bi deficijencija vitamina D mogla da igra ulogu u patogenezi gojaznosti i njenih udruženih komplikacija (84). Neke od preporuka glase da deficijencija ovog vitamina-hormona postoji u slučaju pada koncentracije u krvi ispod 50 nmol/L. Sve veći broj studija ukazuje na povezanost nedostatka vitamina D sa gojaznošću, naročito visceralnim tipom (85), što se može uočiti već u dječijem uzrastu (86). Vjeruje se da nedostatak vitamina D može da podstakne razvoj prekomjerne tjelesne mase i metaboličkog sindroma (87, 88). Smatra se da zahvaljujući svojoj naglašenoj metaboličkoj aktivnosti visceralno masno tkivo ubrzava sekvestraciju i izmjene u turnover-u ovog vitamina-hormona (85). Meta analiza iz 2015. godine sugerije različite mehanizme koji tjelesnu masu dovode u vezu sa vitaminom D koji uključuju: polimorfizam vitamin D receptora opisan kod transgenskih miševa, kao i njihova pretjerana ekspresija u adipocitima koja dovodi do beta oksidacije masnih kiselina, zatim porast nivoa

parathormona u vitamin D deficijenciji, koji može da dovede do suficita adipoznosti posredstvom influksa kalcijuma u adipocite, usporavanjem lipolize i mogućom stimulacijom lipogeneze (89). Pokazalo se da u slučaju povećanja BMI dolazi i do povećanja broja kalcijum-senzitivnih 24 receptora a sa njima i više proinflamatornih citokina koje sekretuje masno tkivo (90). Vitamin D se navodi kao jedan od esencijalnih faktora u smanjenju nivoa leptina što može da dovede do pojačanog apetita i suficita u tjelesnoj masi (89) što je takođe dokazano u in vitro uslovima, gdje se vitamin D pokazao kao moćan inhibitor sekrecije leptina od strane adipoznog tkiva (91). Prema nekim istraživanjima niska serumska koncentracija 25-hidroksiholekalciferola predisponira razvoj hiperglikemije, hipertrigliceridemije, hiperinsulinemije kao i insulinske rezistencije (85). Aktivna forma vitamina D može da bude produkovana od strane endotelnih ćelija putem aktivnosti specifične endotelne alfa hidroksilaze koja djeluje na cirkulišući 25-hidroksiholekalciferol. Sve više podataka ukazuje na povoljan učinak D hormona u smislu redukcije medijatora zapaljenja posredstvom modulacije makrofaga/monocita, kao i T i B limfocita. Isto tako D-hormon utiče na diferencijaciju CD4+ T limfocita, pojačava inhibitornu funkciju T ćelija, i stimuliše diferencijaciju monocita u pravcu zrelih makrofaga (92). Takođe, zanimljivo je da je dokazana i antibakterijska i antivirusna uloga D vitamina. Neke studije pokazale su povezanost hipovitaminoze D i stepena koronarne bolesti koja je prethodno utvrđena koronarnom angiografijom. Uzimajući u obzir gore navedeno, korekcija deficijencije vitamina D mogla bi da utiče povoljno na endotelnu funkciju prvenstveno modulacijom lokalnog ali i sistemskog inflamatornog odgovora (92). U meta analizi odnosa vitamina D i faktora rizika za razvoj insulinske rezistencije, šećerne bolesti, kao i metaboličkog sindroma pokazalo se da visoke koncentracije ovog vitamina-hormona stoje u negativnoj korelaciji sa gore opisanim patološkim stanjima. Među faktorima koji determinišu serumski nivo vitamina D navode se faktori sredine, genetski faktori kao drugi činioci koji mogu da djeluju na metabolizam ove supstance. U zavisnosti od geografske pozicije, doba dana, godišnjeg doba, suplementacije u ishrani, godišta, komorbiditeta, kao i sadržaja melanina u koži, koncentracija D vitamina u krvi može da varira i da odudara od preporučenih referentnih vrijednosti (85). Ekspresija receptora za vitamin D kao i enzima koji katalizuju proces metabolizma ovog vitamina značajna je u humanim preadipocitima i adipocitima. Budući da je dokazano da gojazne osobe imaju redukovanu koncentraciju vitamina D u krvi, potrebno je voditi računa o prevenciji deficijencije vitamina D u populaciji gojaznih savjetima o izlaganju suncu kao i suplementaciji ergo i holekalciferola ishranom (85).

25 Povezanost deficijencije vitamina D sa gojaznošću i komorbiditetima prikazana je shematski na slici 8: Gojaznost
Inflamacija Oksidativni stres Metabolički sindrom Hipovitaminoza D Dijabetes tipa 2 Hipertenzija Insulinska rezistencija
Slika 8. Povezanost hipovitaminoze D sa gojaznošću i komorbiditetima 1.4.7. Gojaznost i retinol-vezujući proteini (RBP)
Retinol-vezujući proteini su familija proteina sa različitim fiziološkim ulogama. RBP-4 je adipokin koji se pretežno stvara u adipocitima i u jetri, predstavlja glavni protein nosač vitamina A u cirkulaciji. Studije na humanom i animalnom modelu pokazale su povišene koncentracije RBP-4 kod gojaznih (57) kao i kod subjekata sa insulinskom rezistencijom i to već u dječijem uzrastu (93). U prilog tome ide i činjenica da farmakološko povećanje RBP-4 dovodi do razvoja insulinske rezistencije kod zdravih miševa, najvjerojatnije posredstvom inhibicije insulinske signalizacije i stimulacije glukoneogeneze. Uočena je 26 korelacija serumskog nivoa RBP-4 sa rezistencijom na insulin, gojaznošću, hipertenzijom, dislipidemijom, intraabdominalnim masnim tkivom, povećanim struk/kuk odnosom, kao i kardiovaskularnim bolestima. Međutim, neki autori u svojim istraživanjima nisu uspjeli da dokažu ovu korelaciju, tako da je uloga RBP-4 i dalje slabo razjašnjena (57). Sa druge strane kada su u pitanju različiti parametri metaboličkog sindroma RBP-4 pokazuje konstantnu pozitivnu asocijaciju kada je u pitanju serumski nivo ukupnog holesterola, LDL čestica, triglicerida, a negativnu kada je u pitanju serumski nivo HDL

čestica. Takođe postoje indicije o posredovanju koju RBP-4 ostvaruje između adipoznosti i kancerogeneze (94). 1.4.8. Gojaznost i arterijska hipertenzija Porast prevalencije gojaznosti među djecom uslovio je porast pratećih komorbiditeta među koje u prvim redovima spada i arterijska hipertenzija. Prehipertenzija kod djece se definiše kao krvni pritisak veći od 90-og ali manji od 95-og percentila za dob, dok se hipertenzija definiše kao krvni pritisak \geq 95. percentila za dob. Procjenjuje se da prevalenca hipertenzije među predgojaznom djecom iznosi 4-14 %, dok kod gojazne djece iznosi 11-23 % (55). U Crnoj Gori prevalenca hipertenzije među djecom uzrasta 7-12 godina iznosi 10.4 % (95). Ukoliko se ne prepozna i ne tretira na vrijeme, hipertenzija može da utiče na razvoj ateroskleroze već u mlađem uzrastu, koja potom može da rezultuje ishemijskim, srčanim i moždanim udarom, kao i oštećenjem bubrežne funkcije. Patofiziološki mehanizam koji stoji u pozadini razvoja hipertenzije kod gojazne djece kompleksan je i međuzavisan. Neki od predloženih mehanizama patofiziologije hipertenzije udružene sa gojaznošću uključuju simpatičku aktivaciju putem hiperleptinemije i hiperinsulinemije, vaskularno oštećenje kao posljedica inflamacije, endotelne disfunkcije i oksidativnog stresa, vazokonstrukciju kao i retenciju soli i vode putem aktivacije renin-angiotenzin sistema (55). Smatra se da je leptin medijator između gojaznosti, renalne simpatičke aktivnosti i hipertenzije. Uprkos značajnoj retenciji soli, hipertenzija u gojaznosti povezana je sa aktivacijom renin-angiotenzin sistema. Dodatno, angiotenzinogen kojeg proizvodi masno tkivo doprinosi povećanju ukupne koncentracije angiotenzinogena u serumu. Hiperinsulinemija može da poveća 27 simpatičku aktivnost i reapsorpciju natrijuma, modifikuje transport jona i stimuliše proliferaciju glatkih mišićnih ćelija krvnih sudova (96). Istraživanja su pokazala da i hiperurikemija može da utiče na stimulaciju renin-angiotenzin aldosteron sistema koji će potom dovesti do hipertenzije, i to ne samo kod odraslih već i kod djece (64). Hipertenzija često pokazuje sezonsku i geografsku varijabilnost, što ukazuje na mogućnost uticaja sunčeve svjetlosti i vitamina D na razvoj iste. Još 1986. godine Resnick i sar. sugerisali su da metaboliti vitamina D stoje u vezi sa hipertenzijom, vjerovatno posredstvom renin-angiotenzin sistema (97). Studije na životinjama, kao i studije presjeka ukazale su da je vitamin D inhibitor renin-angiotenzin sistema putem blokade VDR kao i putem inhibicije alfa-1 hidroksilaze. Vaskularne glatke mišićne i endotelne ćelije ekspimiraju VDR i enzim alfa-1 hidroksilazu, ukazujući da vitamin D može da utiče na endotelnu funkciju (98) i modulaciju elastičnosti zida krvnog suda (99). Uticaj oligoelemenata bakra i cinka na razvoj hipertenzije istraživan je još sredinom XX vijeka, kada je utvrđeno unos cinka u organizam utiče na modifikaciju ukusa soli, te da manjak unosa ovog mikroelementa dovodi do pojačane potrebe za unosom soli, što posljedično dovodi do razvoja hipertenzije. Jedan broj autora pronašao je negativnu korelaciju između leptina i cinka kod gojaznih hipertenzivnih subjekata. Slično, nedostatak bakra u organizmu dovodi se u vezu sa povišenim rizikom od nastanka različitih oboljenja srca i krvnih sudova (100). Zanimljiv podatak jeste da povišena LDL-holesterolska frakcija, indukujući hroničnu inflamaciju, dovodi do porasta aktivnosti

simpatičkog nervnog sistema i renin-angiotenzin-aldosteron sistema koji se dovodi u

240

vezu sa hipertenzijom. Povišen oksidativni stres predstavlja još jedan faktor koji doprinosi nastanku hipertenzije kod gojaznih subjekata, najčešće posredstvom endotelne disfunkcije (101). Na ovaj način jasno se očituju nelako odvojivi i međuzavisni procesi inflamacije, oksidativnog stresa, i hipertenzije, kao jedne od najčešćih kardiometaboličkih komplikacija prekomjernog adipoziteta. 28 1.4.9. Gojaznost i električna bioimpedanca Već je bilo riječi o indeksu tjelesne mase, kao o

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

29 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA
 Radna hipoteza: komponente metaboličkog sindroma, kao i povišeni parametri inflamacije i oksidativnog stresa, postoje i kod predgojazne a ne samo gojazne djece u odnosu na njihove normalno uhranjene vršnjake. Ciljevi ovog istraživanja su:

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

30 3. METODOLOŠKI PRISTUP Disertacija predstavlja dio nacionalne crnogorske studije o dječijoj gojaznosti i komorbiditetima

pod nazivom „Istraživanje gojaznosti i siromaštva kod djece Crne Gore- klinički, patofiziološki i preventivni aspekti

58

“, koju je sproveo Medicinski fakultet u Podgorici a koja je finansirana od strane Ministarstva nauke Crne Gore (2012-2015; Ugovor br. 01-1366/2012). Kod svakog djeteta iz reprezentativnog uzorka nacionalne studije (2076 dječaka i 2021 djevojčica), iz 39 osnovnih škola iz 15 crnogorskih opština, nakon popunjavanja standardizovanog Upitnika (104). Izvršena su klinička i antropometrijska mjerenja djece u školama, koja su uključivala: mjerenje arterijskog krvnog pritiska, tjelesne mase (TM), tjelesne visine (TV) kao i obima struka (OS), odgovarajućom opremom (Omron aparat za mjerenje krvnog pritiska HEM-907 XL; GIMA visinometri; SECA 808 digitalne vage).

Indeks tjelesne mase je računat kao količnik tjelesne mase (kg) i kvadrata tjelesne visine

164

(m2) djeteta. Arterijska hipertenzija kod djece je definisana kao prosječna vrijednost sistolnog krvnog pritiska (SKP) i/ili dijastolnog krvnog pritiska (DKP) koji su ≥ 95 . percentila za pol, uzrast i visinu (105). Odnos obima struka i tjelesne visine je računat kao količnik vrijednosti obima struka i vrijednosti tjelesne visine (cm). Za izradu ove doktorske disertacije, iz poduzorka nacionalne studije (18) sa teritorije opštine Podgorica (1133 djeteta), metodom slučajnog odabira formiran je uzorak od 202 djece, uzrasta 7-15 godina (dječaka 129 (63.9 %) djevojčica 73 (36.1 %)). Ispitanici su podijeljeni u tri grupe prema stepenu uhranjenosti na osnovu IOTF kriterijuma - normalno uhranjeni (85), predgojazni (82) i gojazni (35). Normalno uhranjena djeca su predstavljala kontrolnu grupu, na način da je (metodom slučajnog izbora) predgojaznom i gojaznom djetetu pridruživano normalno uhranjeno dijete istog uzrasta i pola. Uzorkovanje krvi za laboratorijske analize, kao i analiza tjelesne kompozicije metodom bioimpedance vršeno je u prostorijama Doma zdravlja u Podgorici. Centrifugiranjem pune venske krvi dobijene antekubitalnim uzorkovanjem izdvojen je serum koji je potom podijeljen u 3 alikvota od po 31.1 mL i konzerviran u deep freezer-u na Medicinskom fakultetu u Podgorici, na temperaturi od -80°C . Ispitanicima su, u sklopu laboratorijskih analiza, iz seruma određivani sljedeći parametri: glukoza natašte, ukupni holesterol, HDL-holesterol, LDL-holesterol, trigliceridi, mokraćna kiselina, C-reaktivni protein (CRP), aktivnost alanin-aminotransferaze (ALT), insulinu- sličan faktor rasta-1 (IGF-1), bazalni insulin, ukupni antioksidativni status (TAS), ukupni retinol-vezujući protein (RBP), ukupni vitamin D, bakar i cink. Istovremeno, određivana je tjelesna kompozicija djeteta (ukupna količina/procenat tjelesne masti, ukupna količina bezmasne i mišićne tjelesne mase, ukupna količina/procenat tjelesne vode) metodom električne bioimpedance (Tanita BC-418 segmentni analizator tjelesne kompozicije, Tokio, Japan).

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

Koncentracije CRP, glukoze, ukupnog, HDL i LDL holesterola, triglicerida, mokraćne kiseline, enzimska aktivnost ALT kao i ukupni antioksidativni status određivani su spektrofotometrijskom metodom, korištenjem komercijalnih reagenasa (Architect c4000, Abbott, Chicago, SAD). Koncentracije bazalnog insulina, IGF-1 i ukupnog vitamina D određivane su imunohemijskom metodom (Cobas 6000, Roche, Mannheim, Njemačka). Koncentracija RBP određivana je metodom turbidimetrije (BN II Nephelometer, Siemens, Marburg, Njemačka). Koncentracije bakra i cinka su određivane metodom optičke emisije spektrometrije sa induktivno spregnutom plazmom (Optical Emission Spectrometer with Inductively-Coupled Plasma Excitation, Spectro Arcos (ICP-OES), Kleve, Njemačka). Uzorci za određivanje koncentracije bakra i cinka prethodno su diluirani destilovanom vodom (odnosu seruma i destilovane vode 1:25, ukupna zapremina 5 mL). Podaci su unijeti u odgovarajući statistički program (SPSS 17.0).

Statistička analiza. Za opis uzorka korištene su mjere deskriptivne statistike (za numeričke varijable: prosjek, standardna devijacija (SD), medijana, interkvartilni rang (IR), a za kategorijalne: apsolutne i relativne frekvence). Za testiranje razlike u

vrijednostima ispitivanih numeričkih varijabli između tri grupe djece, starosti 7 do 15 godina, korištena je analiza varijanse ili Kruskal Wallis test za analizu rankova. Za post hoc multiplu komparaciju korišteni su LSD test ili

Mann Whitney U test. Za testiranje značajnosti razlike u učestalosti

250

kategorija za varijable hipertenzija i kardiometabolički rizik u odnosu na ispitivane grupe, kao i u odnosu na pol korišten je Pearsonov hi kvadrat test ili Fišerov test tačne vjerovatnoće. Za testiranje razlike u vrijednostima po polu korišten

je t test za nezavisne uzorke ili Mann Whitney U test. Za

56

ocjenu povezanosti između varijabli korišten je Spearmanov ili Pearsonov koeficijent korelacije. Za ocjenu mogućnosti predikcije vrijednosti kardiometaboličkog rizika kod djece na osnovu vrijednosti ispitivanih varijabli korištene su metode univarijantne i multivarijantne standardne regresije. Za ocjenu vjerovatnoće da će ispitivano dijete biti u 33 kardiometaboličkom riziku korištene su metode univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije. Vrijednost kardiometaboličkog rizika je izračunata korištenjem sume Z vrijednosti varijabli: glikemija, ukupni holesterol, invertna vrijednost HDL-holesterola, triglicerida i hipertenzije. Granična vrijednost za visok kardiometabolički rizik dobijena je dodavanjem jedne standardne devijacije srednjoj vrijednosti kardiometaboličkog rizika iz datog uzorka ispitivane djece. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Napomena: za izvođenje studije prethodno je dobijena saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Podgorici, Univerziteta Crne Gore (Odluka broj 3399, od 24. decembra 2013.godine). Istraživanjem su obuhvaćena isključivo djeca za koje je prethodno dobijena pismena saglasnost roditelja i djeteta. 34 4. REZULTATI Istraživanje je sprovedeno na uzorku od 202 djece, uzrasta od 7 do 15 godina (prosjeak 10.92 ± 1.56 ; Grafik 1) koja su prema nutritivnom statusu podijeljena u tri grupe: normalno uhranjeni (N = 85, 42%), predgojazni (N = 82, 41%) i gojazni (N = 35, 17%) (Tabela 4, Grafik 2). Dječaka je bilo 129 (63%), a djevojčica 73 (36.1%) (Tabela 5, Grafik 3). Grafik 1. Uzrast ispitanika 35 Tabela 4. Distribucija ispitanika prema nutritivnom statusu Normalno uhranjeni Predgojazni Gojazni Ukupno N (%) 85 (42) 82 (41) 35 (17) 202 (100) 35 (17%) 85 (42%) 82 (41%) Normalno uhranjeni Predgojazni Gojazni Grafik 2. Distribucija ispitanika prema nutritivnom statusu 36 Tabela 5. Distribucija ispitanika prema polu Muški Ženski N (%) 129 (64) 73 (36) 73 (36%) 129 (64%) Muški Ženski Grafik 3. Distribucija ispitanika prema polu 37 Grafik 4 prikazuje uzrast ispitanika distribuiran prema nutritivnom statusu (Grafik 4): Grafik 4. Uzrast ispitanika prema različitim nutritivnim grupama 38 Tabela 6. Karakteristike ispitanika kategorisanih prema nutritivnom statusu Normalno uhranjeni Predgojazni Gojazni (N=85) (N=82) (N=35) p Uzrast (godine)a 10.82 ± 1.62 11.05 ± 1.45 10.83 ± 1.67 0.607 TM (kg)bc 30.15 (25.65-53.22) 42.60 (35.00-51.50) 50.00 (42.30-62.50) < 0.001 TV (cm)a 137.68 ± 10.38 143.62 ± 11.59 144.89 ± 11.59 < 0.001 BMIbc 16.3 (14.97-17.10) 20.70 (19.50-22.80) 24.10 (22.50-27.60) < 0.001 Obim struka (cm)bc 57.25 (61.00-54.00) 69.00 (64.00-76.00) 78.00 (69.00-86.00) < 0.001 Odnos obima struka/TV 0.44 (0.4 - 0.5) 0.46 (0.4 - 0.5) 0.5 (0.4 - 0.5)d 0.033 aRezultati su prikazani kao srednja vrijednost i SD; bRezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni rang; cp < 0.001 postojala je razlika između svih grupa; dp < 0.001 vs. normalno uhranjeni Rezultati testiranja razlike u parametrima inflamacije, oksidativnog

stresa/antioksidativnog odgovora kao i specifičnih markera između tri grupe ispitanika: normalno uhranjeni (N=85), predgojazni (N=82) i gojazni (N=35) izdvojeni su u Tabeli 7: 39 Tabela 7. Rezultati testiranja razlike u parametrima inflamacije, oksidativnog stresa/antioksidativnog odgovora i specifičnih markera između tri grupe ispitanika: normalno uhranjeni, predgojazni i gojazni Normalno uhranjeni Predgojazni Gojazni (N=85) (N=82) (N=35) p TAS (mmol/L)ac CRP (mg/L)bc 1.50±0.14 1.60±0.12 1.70±0.11 < 0.001 0.30 (0.16-0.42) 0.59 (0.26-1.43) 1.03 (0.46-3.07) < 0.001 Vitamin D (ng/L)b 77.20 (67.70-95.10) 70.10 (56.00-86.60)d 69.65 (59.30-85.87) 0.046 Bakar (µmol/L)a 18.19±3.17 18.83±2.96 18.16±3.27 0.367 Cink (µmol/L)b 13.00 (12.10-14.35) 13.05 (11.42-14.42) 13.30 (11.90-13.80) 0.651 RBP (

g/L)b 0 .026 (0 .029- 0 .020) 0 .026 (0 .031- 0 .022) 0 .028 (0

10

.025-0.031) 0.157 IGF-1 (ng/mL)b 177.4 (121.9 - 239.2)e 233.2 (165.7 - 301.8) 227.45 (160.1-426.3) 0.035 Insulin (mU/L)b 6.7 (4.7 - 9.8)e 10.3 (8.2 - 14.6) 11.3 (7.8 - 18.4) < 0.001 Mokraćna kis. (µmol/L)bc 191 (160.5 - 223.5) 228.5 (196.0 - 262.7) 266.5 (235 - 318.75) < 0.001 aRezultati su predstavljeni kao srednja vrijednost i SD; bRezultati su predstavljeni kao medijana i interkvartilni rang; cPostojala je statistički značajna razlika između svih grupa; dvs. normalno uhranjeni; evs. predgojazni i gojazni Većina akcentovanih testiranih parametara (TAS, CRP, ukupni vitamin D, IGF-1, insulin, mokraćna kiselina) statistički značajno se razlikovala između tri grupe ispitanika različitog nutritivnog statusa, izuzev koncentracija RBP (p = 0.157), bakra (p = 0.367) i cinka (p = 0.651). Cjeloviti prikaz rezultata testiranja razlike ispitivanih varijabli između tri grupe ispitanika: normalno uhranjeni (N=85), predgojazni (N=82) i gojazni (N=35) prikazani su u Tabeli 8: 40 Tabela 8. Rezultati testiranja razlike ispitivanih varijabli između tri grupe ispitanika Normalno uhranjeni (N=85) Predgojazni (N=82) Gojazni (N=35) p Uzrast (u godinama)a 10.82±1.62 11.05±1.45 10.83±1.67 0.607 TM (kg)bc 30.15 (25.65-53.22) 42.60 (35.00-51.50) 50.00 (42.30-62.50) <0.001 TV (cm)a 137.68±10.38 143.62±11.59d 144.89±11.59d <0.001 BMIbc 16.3 (14.97-17.10) 20.70 (19.50-22.80) 24.10 (22.50-27.60) <0.001 Obim struka (cm)bc 57.25 (61.00-54.00) 69.00 (64.00-76.00) 78.00 (69.00-86.00) 0.5 (0.4 - 0.5) d <0.001 Odnos obima struka/TV 0.44 (0.4 - 0.5) 0.46 (0.4 - 0.5) 0.033 Glukoza (mmol/L)b 5.1 (4.8 - 5.4)e 5.3 (5.1 - 5.5) 5.3 (5.1 - 5.7) 0.001 Ukupni holesterol (mmol/L)b 4.1 (3.7-4.6) 4.2 (3.8-5.0) 4.5 (4.0-5.2) 0.210 HDL-holesterol (mmol/L)b 1.6 (1.4-1.8)e 1.4 (1.1-1.7) 1.3 (1.1-1.8) 0.000 LDL-holesterol (mmol/L)b 2.3 (2.0 - 2.8) 2.5 (2.1 - 2.9) 2.9 (2.2 - 3.4)d 0.008 Trigliceridi (mmol/L)b 0.6 (0.5 - 0.8)e 0.9 (0.6 - 1.2) 0.7 (0.6 - 1.2) <0.001 ALT (U/L)bc 12.5 (11 - 15) 14 (12 - 18) 18 (13 - 23) <0.001 CRP (mg/L)bc TAS (mmol/L)ac 1.50±0.14 1.60±0.12 1.70±0.11 <0.001 0.30 (0.16-0.42) 0.59 (0.26-1.43) 1.03 (0.46-3.07) <0.001 Vitamin D (ng/L)b Bakar (µmol/L)a 77.20 (67.70-95.10) 70.10 (56.00-86.60)d 69.65 (59.30-85.87) 0.046 18.19±3.17 18.83±2.96 18.16±3.27 0.367 Cink (µmol/L)b 13.00 (12.10-14.35) 13.05 (11.42-14.42) 13.30 (11.90-13.80) 0.651 RBP (

g/L)b 0 .026 (0 .029- 0 .020) 0 .026 (0 .031- 0 .022) 0 .028 (0

10

.025-0.031) 0.157 IGF-1 (ng/mL)b 177.4 (121.9-239.2)e 233.2 (165.7-301.8) 227.45 (160.1-426.3) 0.035 Insulin (mU/L)b 6.7 (4.7 - 9.8)e 10.3 (8.2-14.6) 11.3 (7.8-18.4) <0.001 HOMA-IRb 1.5 (1.1-2.3)e 2.4 (1.9-3.5) 2.8 (1.8-4.4) <0.001 Mokraćna k.

($\mu\text{mol/L}$)bc 191 (160.5 - 223.5) 228.5 (196.0 - 262.7) 266.5 (235 - 318.75) <0.001 SKP (mm/Hg)ac 108.70 \pm 11.42
 114.82 \pm 12.66 121.89 \pm 11.92 <0.001 DKP (mm/Hg)ac 65.96 \pm 8.91 69.58 \pm 9.08 75.74 \pm 11.40 <0.001 Ukupna tjelesna mast
 (kg)bc 5.1 (3.8 - 7.7) 13.4 (10.4 - 17.75) 17.2 (12.9 - 23.7) <0.001 Ukupna tjelesna mast (%)ac Bezmasna TM (kg)bc 15.69
 \pm 4.98 26.10 \pm 6.76 29.89 \pm 7.08 <0.001 29.7 (25.6 - 34.5) 37.9 (32.9 - 43.0) 42.2 (36.3 - 48.9) <0.001 Mišićna masa (kg)bc 28.6
 (24.3 - 33.1) 35.9 (31.2 - 40.8) 40 (34.4 - 46.4) <0.001 Ukupna tjelesna voda (kg)bc 22.1 (18.7 - 25.6) 27.7 (24.1 - 31.5) 30.9
 (26.6 - 35.8) <0.001 Ukupna tjelesna voda (%)ac 61.72 \pm 3.67 54.10 \pm 4.95 51.08 \pm 5.16 <0.001 aRezultati su predstavljeni kao
 srednja vrijednost i SD; bRezultati su predstavljeni kao medijana i interkvartilni rang; cPostojala je statistički značajna razlika
 između svih grupa; dvs. normalno uhranjeni; evs. predgojazni i gojazni 41 Kada su gojazna djeca u pitanju, 50% njih je imalo
 tjelesnu masu iznad 50 kg, dosežući maksimalno čak 85 kg. Kod predgojazne djece, maksimalna tjelesna masa bila 47 kg, a
 minimalna 30.3 kg. Kada je u pitanju tjelesna visina, nema statistički značajne razlike između gojazne (prosjek: 144.89 \pm
 11.59 cm) i predgojazne djece (prosjek: 143.62 \pm 11.59 cm), ali su obje grupe u prosjeku visočije u odnosu na normalno
 uhranjene dječake i djevojčice (prosjek: 137.68 \pm 10.38 cm). Obim struka kod polovine gojazne djece ima vrijednost iznad 78
 cm što je značajno veće i u odnosu na predgojaznu djecu kod kojih imamo da isti procenat (50%) djece ima obim struka u
 intervalu od 64-76 cm, kao i u odnosu na normalno uhranjene ispitanike kod kojih medijana iznosi 57.25 cm ($p < 0.001$).
 Odnos obima struka i tjelesne visine je značajno veći kod gojaznih u odnosu na normalno uhranjene ispitanike (medijana 0.5
 naspram 0.44), dok ta razlika nije statistički značajna između predgojaznih i normalno uhranjenih kao ni gojaznih i
 predgojaznih ispitanika ($p = 0.033$). Kada je glikemija natašte u pitanju, vrijednost medijane kod normalno uhranjenih
 ispitanika iznosila je 5.1 mmol/L (IR: 4.8 - 5.4), kod predgojazne 5.3 mmol/L (IR: 5.1 - 5.5), a kod gojazne djece 5.3 mmol/L
 (IR: 5.1 - 5.7). Glikemija je značajno veća kod gojaznih (

p = 0.01) i predgojaznih (**p = 0.001**) u odnosu na djecu koja su **normalno**

107

uhranjena, dok gojazni i predgojazni ispitanici imaju slične vrijednosti. Medijana vrijednosti ukupnog holesterola u serumu
 kod normalno uhranjenih ispitanika iznosi 4.1 mmol/L (3.7 - 4.6), kod predgojazne djece iznosi 4.2 mmol/L (3.8 - 5.0), a kod
 gojazne 4.5 mmol/L (4.0 - 5.2). Nema statistički značajne razlike u vrijednosti ukupnog serumskog holesterola između
 ispitivanih grupa ($p = 0.201$). Medijana vrijednosti HDL-holesterola u serumu kod normalno uhranjenih ispitanika iznosi 1.6
 mmol/L (IR: 1.4 - 1.8), kod predgojazne djece 1.4 mmol/L (IR: 1.1 - 1.7), a kod gojazne 1.3 mmol/L (IR: 1.1 - 1.8). Vrijednost
 HDL-holesterola u serumu je značajno veća kod normalno uhranjene djece i u odnosu na gojazne ispitanike, kao i u odnosu
 na predgojaznu 42 djecu, dok između gojaznih i predgojaznih ispitanika nema statistički značajne razlike u vrijednostima
 HDL-holesterola. Vrijednosti LDL-holesterola u serumu se značajno razlikuju između grupa ($p = 0.008$). Medijana LDL-
 holesterola je značajno veća kod gojaznih (2.9 mmol/L; IR: 2.2 - 3.4) u odnosu na predgojaznu djecu (2.5 mmol/L; IR: 2.1 -
 2.9) kao i u odnosu na normalno uhranjenu djecu (2.3 mmol/L; IR: 2.0 - 2.8). Vrijednosti triglicerida u serumu se značajno
 razlikuju između grupa ($p < 0.001$). Naknadnim testiranjem je utvrđeno da gojazna (medijana = 0.7 mmol/L; IR: 0.6 - 1.2) i
 predgojazna djeca (medijana = 0.9 mmol/L; IR: 0.6 - 1.2) imaju slične vrijednosti, međutim vrijednosti kod obje grupe su
 značajno veće u odnosu na normalno uhranjene ispitanike (medijana = 0.6 mmol/L; IR: 0.5 - 0.8). Medijana ALT aktivnosti je
 veća kod gojaznih (medijana = 18 U/L; IR: 13 - 23) u odnosu na predgojaznu djecu (medijana = 14 U/L; IR: 12 - 18) i djecu sa

normalnom tjelesnom masom (medijana = 12.5 U/L; IR: 11 - 15), takođe, kod predgojaznih, ALT medijana je veća nego kod normalno uhranjenih ispitanika. Vrijednosti koje reprezentuju ukupni antioksidativni status su najizraženije kod gojaznih ispitanika (prosjek: 1.7 ± 0.11 mmol/L), a najmanje kod normalno uhranjene djece (prosjek: 1.5 ± 0.14 mmol/L) ($p < 0.001$). Medijana CRP vrijednosti kod normalno uhranjenih ispitanika iznosi 0.3 mg/L (IR: 0.16- 0.42), kod predgojazne djece iznosi 0.59 mg/L (IR: 0.26-1.43), a kod gojazne 1.03 mg/L (IR: 0.46-3.07). Vrijednost CRP u serumu je statistički značajno veća kod gojaznih u odnosu na normalno uhranjenu djecu (

$p < 0.001$), kod predgojaznih **u odnosu na normalno uhranjene ispitanike** , dok **je**

241

ta razlika izražena i između gojaznih i predgojaznih ispitanika. Medijana vrijednosti vitamina D kod normalno uhranjenih ispitanika iznosi 77.2 ng/L (IR: 67.7-95.1), kod predgojazne djece 70.1 ng/L (IR: 56.0-86.6-1.43), a kod gojazne 69.65 ng/L (IR: 59.3-85.87). Vrijednost vitamina D u serumu

je statistički značajno niža **kod** gojaznih **i** predgojaznih ispitanika **u odnosu na** normalno uhranjenu djecu (**$p = 0$**

39

.046). 43 Testiranjem statističke značajnosti razlike za varijable RBP, bakar, cink između grupa: normalno uhranjeni, predgojazni i gojazni, kao i u odnosu na pol ispitanika, ne dobija se statistički značajna razlika u vrijednostima. Parametri IGF-1, bazalni insulin, HOMA-IR, imaju značajno veće vrijednosti u grupi predgojaznih i gojaznih u odnosu na normalno uhranjene, dok između gojaznih i predgojaznih ispitanika nema statistički značajne razlike. Vrijednosti mokraćne kiseline se razlikuju između sve tri grupe sa najvećom vrijednošću medijane u grupi gojaznih (medijana 266.5 μ mol/L, IR: 235 - 318.7). Prosječna vrijednost sistolnog krvnog pritiska (SKP) kod gojaznih ispitanika bila je 121.89 ± 11.92 mm/Hg, a dijastolnog krvnog pritiska (DKP) 75.74 ± 11.40 mm/Hg. Ove vrijednosti su značajno veće u odnosu na predgojaznu djecu sa (114.82 ± 12.66 mm/Hg) kao i u odnosu na normalno uhranjenu djecu (108.70 ± 11.42 mm/Hg) ($p < 0.001$) . Ukupna količina tjelesne masti je takođe značajno veća kod gojaznih (medijana 17.2 kg, IR: 12.9 - 23.7) u odnosu na predgojaznu (medijana 13.4 kg, IR: 10.4 - 17.75) i normalno uhranjenu djecu, kod kojih 50% ima ukupnu količinu tjelesne masti ispod 5 kg (IR: 3.8 - 7.7). Gojazni ispitanici su u prosjeku imali oko 29.89 % masti ± 7.08 , što je u prosjeku za oko 4% veće u odnosu na predgojaznu djecu, a za oko 14% u odnosu na djecu sa normalnom tjelesnom masom ($p < 0.001$). Količina bezmasne tjelesne mase kod gojazne djece doseže medijanu od 42.2 kg (IR: 36.3 - 48.9), što je značajno veće nego kod predgojazne djece kod kojih je medijana 37.9 kg (IR: 32.9 - 43.0). Kod normalno uhranjene djece 50% djece je imalo vrijednost FFM između 25.6-34.5 kg. Između svih grupa razlika je statistički značajna ($p < 0.001$). Količina mišićne mase (kg) kod 50% gojaznih ispitanika je bila iznad 40 kg, kod predgojaznih 35.9 kg, a kod normalno uhranjenih 29 kg, što predstavlja statistički značajnu razliku između svih grupa ($p < 0.001$). 44 50% gojazne djece je imalo ukupnu količinu tjelesne vode iznad 30.9 kg (opseg: 26.6 - 35.8), što je velika razlika u odnosu na normalno uhranjene učesnike studije, kod kojih je 50% imalo u prosjeku vrijednost ukupne tjelesne vode ispod 22.1 kg, dok se kod predgojaznih ta vrijednost kretala ispod 27.7 kg ($p < 0.001$) (Tabela 8). 45 Kriterijumi za

prisustvo metaboličkog sindroma kod tri grupe ispitanika različitog nutritivnog statusa prikazana su u Tabeli 9: Tabela 9. Kriterijumi za prisustvo metaboličkog sindroma kod normalno uhranjenih, predgojaznih i gojaznih ispitanika MS (kriterijumi) Normalno uhranjeni (N=85) Predgojazni (N=82) Gojazni (N=35) p Glikemija > 5.5 11 (12.9%) 20 (24.4%) 12 (34.3%)a 0.023 HDL-holesterol < 0.9 1 (1.2%) 5 (6.1%) 1 (2.9%) 0.216 Trigliceridi 0 (0.0%) 12 (14.6%)b 3 (8.6%)c 0.001 Hipertenzija 21 (25.9%) 23 (31.1%) 19 (54.3%)df 0.011 Odnos obima struka/TVg 1 (1.2%) 29 (36.7%) 27 (77.1%) <0.001 Prisustvo 3 od 5 kriterijuma za MSg 0 (0.0%) 8 (9.8%) 4 (11.4%) <0.001 ap = 0.007 vs. normalno uhranjeni; bp < 0.001 vs. normalno uhranjeni; cp = 0.006 vs. normalno uhranjeni; dp = 0.003 vs. normalno uhranjeni; fp = 0.020 vs. predgojazni; grazlika je postojala između svih grupa Prisustvo metaboličkog sindroma (MS) ustanovljeno je kod 11.4% gojazne, 9.8% predgojazne i 0% normalno uhranjene djece, što je predstavljalo statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa (p < 0.001) (Tabela 9). 46 Rezultati ispitivanja razlike u metaboličkom profilu između predgojaznih dječaka i djevojčica prikazani su u Tabeli 10: Tabela 10. Metabolički profil predgojazne djece stratifikovano prema polu Dječaci (N=129) Djevojčice (N=73) Srednja vrijednost ± SDa Srednja vrijednost ± SDa ili ili medijana (IRb) medijana (IRb) p Uzrast (u godinama) 11.00±1.41 11.13±1.52 0.720 TM (kg) 42.53±8.83 46.69±11.04 0.104 TV (cm) 142.05±8.72 146.05±11.99 0.092 Obim struka (cm) 69.54±8.03 71.39±8.39 0.337 BMI 20.84±2.08 21.57±2.37 0.289

Odnos obima struka /TV **0** .48± **0** .06 **0** .048± **0.06 0** .906 Glukoza (**mmol/L**) **145**
5.37± **0**

.36 5.34±0.99 0.057 Ukupni holesterol (

mmol/L) 4.42±0 .87 **4** .27±1.01 **0** .266 **HDL** -holesterol (**mmol/L) 1** .45± **0** .36 **55**
1.33±0 .36 **0** .266 **LDL** -holesterol (**mmol/L) 2** .64± **0** .78 **2** .51± **0** .71 **0**
.379 Trigliceridi (**mmol/L**) 1.00± **0** .58 **0** .97± **0** .47 **0**

.875 ALT (U/L) 17.24±13.47 14.72±5.35 0.206 TAS (

mmol/L) 1 .61± **0** .13 **1** .60± **0** .11 **0** .645 **CRP (mg/L** **82**

) 1.18±1.55 1.49±2.18 0.845 Vitamin D (ng/L) 77.05±20.73 71.48±30.83 0.111 RBP (g/L) 0.03±0.01 0.03±0.01 0.350 Bakar (µmol/L) 19.60±2.88 17.52±2.66 0.009 Cink (µmol/L) 13.42±2.15 12.73±2.15 0.163 IGF-1 (ng/mL) 243.78±102.17 263.41±125.77 0.595 Insulin (mU/L) 13.39±10.75 11.13±4.80 0.475 Mokraćna kis. (µmol/L) 235.83±53.89 224.77±42.46 0.517 HOMA-IR 3.28±3.01 2.62±1.14 0.452 Ukupna tjelesna mast (kg) 12.58±5.38 16.44±5.16 0.002 Ukupna tjelesna mast (%) 23.71±6.73 29.83±4.91 0.000 Bezmasna TM (kg) 39.20±8.38 38.05±7.04 0.992 Mišićna masa (kg) 37.16±7.99 36.11±6.69 0.966 Ukupna tjelesna voda (kg) 28.70±6.13 27.86±5.15 0.996 Ukupna tjelesna voda (%) 55.84±4.93 51.38±3.62

0.000 SKP (mm/Hg) 111.85±11.09 119.71±13.75 0.016 DKP (mm/Hg) 68.11±9.49 72.00±7.94 0.056 aStandardna devijacija;
 bInterkvartilni rang (IR) 47 Rezultati ispitivanja razlike u metaboličkom profilu između gojaznih dječaka i djevojčica prikazani
 su u Tabeli 11: Tabela 11. Metabolički profil gojazne djece stratifikovano prema polu Dječaci (N=129) Djevojčice (N=73)
 Srednja vrijednost ± SDa ili medijana (IRb) Srednja vrijednost ± SDa ili medijana (IRb) p Uzrast (u godinama) 10.88±1.59
 10.70±1.95 0.737 TM (kg) 53.38±11.97 52.25±15.35 0.596 TV (cm) 144.71±10.34 145.36±14.92 0.812 Obim struka (cm)
 79.88±10.30 74.35±12.77 0.139 BMI 25.21±2.91 24.11±2.43 0.298

Odnos obima struka /TV 0 .48± 0.07 0 .47± 0 .05 0 .808 Glukoza (mmol/L) 145
 5.37± 0 .37 5. 32

±0.33 0.883 Ukupni holesterol (

mmol/L) 4 .38± 0 .88 4 .61± 0 .73 0 .584 HDL -holesterol (mmol/L) 1 .39± 52
 0 .40 1 .49± 0 .42 0 .432 LDL -holesterol (mmol/L) 2 .77± 0 .80 2 .88± 0
 .74 0 .756 Trigliceridi (mmol/L) 0.87± 0 .43 1.09± 0 .71 0 .401 ALT (U/ L

) 22.28±10.97 15.00±5.44 0.028 TAS (

mmol/L) 1 .72± 0 .12 1 .67± 0 .08 0 .160 CRP (mg/L 82

) 2.63±3.24 0.99±0.99 0.134 Vitamin D (ng/L) 73.84±19.78 68.39±26.01 0.640 RBP (g/L) 0.03±0.01 0.03±0.01 0.832 Bakar
 (μmol/L) 18.31±3.43 17.80±3.00 0.571 Cink (μmol/L) 12.73±1.81 12.34±1.60 0.295 IGF-1 (ng/mL) 287.46±162.12
 263.19±106.07 0.648 Insulin (mU/L) 14.44±8.63 13.95±7.97 0.888 Mokraćna kis. (μmol/L) 278.53±64.94 268.00±55.23
 0.679 HOMA-IR 3.49±2.06 3.25±1.74 0.761 Ukupna tjelesna mast (kg) 19.02±6.03 18.34±10.43 0.391 Ukupna tjelesna mast
 (%) 29.96±6.54 29.70±8.69 0.956 Bezmasna TM (kg) 44.44±10.90 40.08±9.02 0.298 Mišićna masa (kg) 42.15±10.39
 38.04±8.57 0.307 Ukupna tjelesna voda (kg) 32.52±7.99 29.01±7.00 0.273 Ukupna tjelesna voda (%) 51.24±4.80 50.66±6.23
 0.635 SKP (mm/Hg) 122.44±9.90 120.50±16.51 0.488 DKP (mm/Hg) 77.04±11.44 72.50±11.23 0.442 aStandardna
 devijacija; bInterkvartilni rang (IR) 48 Predgojazne djevojčice su imale veću količinu ukupne tjelesne masti i vode, kao i više
 vrijednosti SKP u odnosu na dječake (p = 0.002; p = 0.016), dok su gojazni dječaci imali veću aktivnost ALT u odnosu na
 djevojčice (p = 0.028). Druge razlike u metaboličkom profilu između dječaka i djevojčica sa suficitom u tjelesnoj masi nisu
 utvrđene (Tabela 10 i 11). 49 Korelacije između inflamatornih i pojedinih parametara oksidativnog stresa/antioksidativne
 zaštite u grupi predgojazne djece prikazani su u Tabeli 12: Tabela 12. Korelacije između inflamatornih i pojedinih parametara
 oksidativnog stresa/antioksidativne zaštite u grupi predgojazne djece Predgojazni CRP Vitamin D RBP

rprprp	TAS	0	.110	0	.344	0	.200	0	.086	0	.528	0	.000	Bakar	0	.305	64			
0	.011	0	.102	0	.412	-	0	.216	0	.104	Cink	-	0	.065	0	.598	-	0	.165	0
.182	0	.047	0																	

.726 Korelacije između inflamatornih i pojedinih parametara oksidativnog stresa/antioksidativne zaštite u grupi gojazne djece prikazani su u Tabeli 13: Tabela 13. Korelacije između inflamatornih i pojedinih parametara oksidativnog stresa/antioksidativne zaštite u grupi gojazne djece Gojazni CRP Vitamin D RBP

rprprp	TAS	0	.112	0	.541	-	0	.172	0	.347	0	.434	0	.015	Bakar	0	.440	64		
0	.013	0	.133	0	.477	-	0	.423	0.002	Cink	0	.186	0	.316	-	0	.101	0	.588	-
0	.011	0																		

.954 50 Cjeloviti prikaz statistički značajnih korelacija (p < 0.05) između ispitivanih varijabli kod predgojaznih i gojaznih ispitanika prikazane su u Tabelama 14 i 15: Tabela 14. Korelacija između antropometrijskih, biohemijjskih i parametara tjelesne kompozicije kod predgojazne djece Predgojazni BMI OS OS/TV Glu UH HDL LDL Tg ALT TAS CRP VD Cu Zn RBP IGF-1 Ins MK HOMA SKP DKP UTM BTM MM UTV BMI 1 OS .048 1 OS/TV .190 .206 1 Glu -.003 .081 -0.044 1 UH .013 -.114 -0.151 .286* 1 HDL -.028 -.319* -.380* -0.021 .259* 1 LDL -.001 -.022 0.02 -0.048 .831* 0.026 1 Tg -.076 .235* .230* -0.112 -0.087 -0.144 -0.073 1 ALT -.180 .133 -0.087 -0.141 .230* -0.072 .220* 0.182 1 TAS .186 .341* -.021 .054 .045 -.158 .156 .219 .095 1 CRP .053 .236* .214 -.013 .129 -.186 .206 -.057 .263* .110 1 VD -.192 .181 -.023 .175 .184 -.078 .184 0.349 .126 .200 .143 1 Cu -.163 -.082 -.041 .012 .346* .001 .405* .094 .133 -.153 .305* .102 1 Zn .043 .034 -.087 -.165 .062 -.064 .074 .070 .066 -.050 -.065 -.165 .083 1 RBP .035 .263* .137 .088 .146 -.086 .133 .368* .185 .528* -.058 .361* -.216 .047 1 IGF-1 .313* .365* -.103 .104 -.290 -.218 -.288 .200 -.017 .478 -.289 -.176 -.460 .180 .267 1 Ins -.048 .257 0.042 .387* -.029 -.328* -0.249 0.01 0.008 .203 -.013 .003 -.193 -.142 .029 .482* 1 MK .212 .277 0.148 -0.112 -0.087 -0.144 -0.073 0.213 .328* .608* .111 .037 -.049 -.009 .268 .338* .327* 1 HOMA -.081 .258 0.073 .469* -0.304 -.313* -0.288 0.045 -0.036 .186 -.027 .031 -.234 -.150 .045 .468* .989* 0.274 1 SKP .155 .218 .109 .280* -.162 -.096 -.188 -.013 -.177 -.088 -.144 .055 -.224 -.065 -.010 .269 .113 -.115 .144 1 DKP -.033 .052 -.006 .116 .199 .119 .170 .160 -.088 -.065 -.137 .117 -.017 -.218 -.059 -.095 -.252 -.132 -.236 .552* 1 UTM -.045 .706* 0.116 0.155 -0.085 -.348* 0.005 .220* 0.035 .133 .320* .133 .002 -.076 .219 .281 .419* 0.062 .462* .297* .120 1 BTM .134 .581* 0.107 0.062 -.269* -.299* -.223* 0.201 0.017 .235* .034 -.092 -.105 .058 .136 .602* .360* .342* .348* .192 -.052 .470* 1 MM .134 .580* 0.106 0.062 -.270* -.301* -.224* 0.200 0.017 .235* .034 -.094 -.108 .056 .135 .604* .361* .342* .348* .193 -.052 .471* 1* 1* 1 UTV .134 .580* 0.106 0.062 -.268* -.298 -.222* 0.202 0.018 .237* .034 -.092 -.103 .057 .137 .600* .358* .343* .345* .191 -.051 .469* 1* 1* 1 *Korelacija je značajna, BMI, OS-Obim struka, OS/TV Odnos obima struka i tjelesne visine, Glu-Glukoza natašte, UH- Ukupni holesterol, HDL-HDL holesterol, LDL-LDL holesterol, Tg-Trigliceridi, ALT, TAS, CRP; VD-Vitamin D, Cu- Bakar, Zn-Cink, RBP, IGF-1, Ins-Insulin, HOMA, MK- Mokraćna kiselina, SKP, DKP, UTM- Ukupna tjelesna mast, BTM- Bezmasna tjelesna masa, MM-Mišićna masa, UTV-Ukupna tjelesna voda U grupi predgojaznih ispitanika, vrijednosti BMI ostvaruju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa IGF-1 (r = 0.313, p < 0.05). Vrijednosti obima struka

imaju korelaciju sa sljedećim varijablama: srednje jaku negativnu sa HDL-holesterolom ($r = -0.319$); slabu pozitivnu sa trigliceridima ($r = 0.235$), CRP ($r = 0.236$), RBP ($r = 0.263$); srednje jaku pozitivnu sa TAS ($r = 0.341$), IGF-1 ($r = 0.365$), mišićnom masom ($r = 0.580$), ukupnom tjelesnom vodom ($r = 0.580$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.581$) i jaku pozitivnu korelaciju sa ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.706$). Odnos obima struka i tjelesne visine ima srednje jaku negativnu korelaciju sa HDL- holesterolom ($r = -0.380$) i slabu pozitivnu korelaciju sa trigliceridima ($r = 0.230$). 51 Vrijednosti glukoze koreliraju slabo pozitivno sa SKP ($r = 0.280$) i ukupnim holesterolom ($r = 0.286$), a srednje jako pozitivno sa insulinom ($r = 0.387$) i HOMA-IR ($r = 0.469$). Vrijednosti ukupnog holesterola imaju slabu negativnu korelaciju sa bezmasnom tjelesnom masom ($r = -0.269$), mišićnom masom ($r = -0.270$); slabu pozitivnu korelaciju sa ALT ($r = 0.230$), HDL-holesterolom ($r = 0.259$), ukupnom količinom tjelesne vode, ($r = 0.268$), glukozom ($r = 0.286$); srednje jaku pozitivnu sa bakrom ($r = 0.346$), a jaku pozitivnu sa LDL-holesterolom ($r = 0.831$). Vrijednosti HDL-holesterola koreliraju slabo negativno sa ukupnom količinom tjelesne vode ($r = -0.298$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = -0.299$), srednje jako negativno sa mišićnom masom ($r = -0.301$), obimom struka ($r = -0.319$), HOMA-IR ($r = -0.313$), insulinom ($r = -0.328$), ukupnom količinom tjelesne masti ($r = -0.348$), odnosom OS/TV ($r = -0.380$), dok je slaba pozitivna korelacija postojala sa ukupnim holesterolom ($r = 0.259$). Vrijednosti LDL-holesterola pokazuju slabu negativnu korelaciju sa ukupnom količinom tjelesne vode ($r = -0.222$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = -0.223$), mišićnom masom ($r = -0.224$), slabu pozitivnu sa ALT ($r = 0.220$), srednje jaku pozitivnu korelaciju sa bakrom ($r = 0.405$), a jaku pozitivnu korelaciju sa ukupnim holesterolom ($r = 0.831$). Vrijednosti triglicerida koreliraju slabo pozitivno sa ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.220$), odnosom OS/TV ($r = 0.230$), obimom struka ($r = 0.235$) a srednje jako sa RBP ($r = 0.368$). ALT aktivnost korelira slabo pozitivno sa LDL- holesterolom ($r = 0.220$), ukupnim holesterolom ($r = 0.230$) i CRP ($r = 0.263$), a srednje jako pozitivno sa mokraćnom kiselinom ($r = 0.328$). Vrijednosti TAS su u slaboj pozitivnoj korelaciji sa bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.235$), mišićnom masom ($r = 0.235$), ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.237$), a u srednje jakoj pozitivnoj korelaciji sa obimom struka ($r = 0.341$), RBP ($r = 0.528$) i mokraćnom kiselinom ($r = 0.608$). 52 CRP vrijednosti koreliraju slabo pozitivno sa obimom struka ($r = 0.236$), ALT ($r = 0.263$); srednje jaka korelacija je utvrđena sa bakrom ($r = 0.305$) i ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.320$). Vrijednosti bakra koreliraju srednje jako negativno sa CRP ($r = -0.305$) a srednje jako pozitivno sa ukupnim holesterolom ($r = 0.346$) i LDL-holesterolom ($r = 0.405$), Vrijednosti RBP koreliraju slabo pozitivno sa obimom struka ($r = 0.263$), trigliceridima ($r = 0.368$) i TAS ($r = 0.528$). Vrijednosti IGF-1 imaju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa BMI ($r = 0.313$), mokraćnom kiselinom ($r = 0.338$), obimom struka ($r = 0.365$), HOMA-IR ($r = 0.468$), insulinom ($r = 0.482$), ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.600$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.602$), kao i mišićnom masom ($r = 0.604$). Vrijednosti insulina koreliraju srednje jako negativno sa HDL-holesterolom ($r = -0.328$), srednje jako pozitivno sa mokraćnom kiselinom ($r = 0.327$), ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.358$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.360$), mišićnom masom ($r = 0.361$), glukozom natašte ($r = 0.387$), ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.419$), IGF-1 ($r = 0.482$) i HOMA-IR ($r = 0.989$). HOMA-IR ima srednje-jaku negativnu korelaciju sa HDL-holesterolom ($r = -0.313$); srednje jaku pozitivnu sa ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.345$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.348$), mišićnom masom ($r = 0.348$), ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.462$), IGF-1 ($r = 0.468$) i glukozom ($r = 0.469$), dok sa insulinom bilježi jaku pozitivnu korelaciju ($r = 0.989$). Vrijednosti mokraćne kiseline ostvaruju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa insulinom ($r = 0.327$), ALT ($r = 0.328$), IGF-1 ($r = 0.338$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.342$), mišićnom masom ($r = 0.342$), ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.343$) i TAS ($r = 0.608$). Vrijednosti SKP imaju slabu pozitivnu korelaciju sa glukozom ($r = 0.280$), ukupnom

količinom tjelesne masti ($r = 0.297$), a srednje jaku pozitivnu korelaciju sa DKP ($r = 0.552$). 53 Vrijednosti DKP srednje jako pozitivno koreliraju jedino sa SKP ($r = 0.552$). Vrijednosti ukupne količine tjelesne masti imaju srednje jako negativnu korelaciju sa HDL- holesterolom ($r = -0.348$), a slabu pozitivnu sa trigliceridima ($r = 0.220$), SKP ($r = 0.297$), srednje jako pozitivnu sa CRP ($r = 0.320$), insulinom ($r = 0.419$), HOMA-IR ($r = 0.462$), ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.469$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.470$), mišićnom masom ($r = 0.471$) kao i obimom struka ($r = 0.706$). Vrijednosti bezmasne tjelesne mase koreliraju sa sljedećim varijablama: slabo negativno sa LDL-holesterolom ($r = -0.223$), ukupnim holesterolom ($r = -0.269$), HDL-holesterolom ($r = -0.299$); slabo pozitivno sa TAS ($r = 0.235$); srednje jako pozitivno sa mokraćnom kiselinom ($r = 0.342$), HOMA-IR ($r = 0.348$), insulinom ($r = 0.360$), ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.470$), obimom struka ($r = 0.581$) i IGF-1 ($r = 0.602$). Kada su u pitanju vrijednosti količine mišićne mase, slaba negativna korelacija postoji sa LDL-holesterolom ($r = -0.224$), ukupnim holesterolom ($r = -0.270$), HDL-holesterolom ($r = -0.301$); slaba pozitivna korelacija sa TAS ($r = 0.235$), mokraćnom kiselinom ($r = 0.342$), HOMA-IR ($r = 0.348$), insulinom ($r = 0.361$), ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.471$), obimom struka ($r = 0.580$) i IGF-1 ($r = 0.604$). Vrijednosti ukupne količine tjelesne vode koreliraju sa sljedećim varijablama: slabo negativno sa LDL-holesterolom ($r = -0.222$), ukupnim holesterolom ($r = -0.268$); slabo pozitivno sa TAS ($r = 0.237$), mokraćnom kiselinom ($r = 0.343$), HOMA-IR ($r = 0.345$), insulinom ($r = 0.358$), ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.469$), obimom struka ($r = 0.580$) i IGF-1 ($r = 0.600$) (Tabela 14). 54 Tabela 15. Korelacija između antropometrijskih, biohemijskih i parametara tjelesne kompozicije kod gojazne djece Gojazni BMI OS OS/TV Glu UH HDL LDL Tg ALT TAS CRP VD Cu Zn RBP IGF-1 Ins MK HOMA SKP DKP UTM BTM MM UTV BMI 1 OS -.006 1 OS/TV .287 .040 Glu .374* .249 UH -.114 .027 HDL -.179 -.046 LDL -.050 -.027 Tg .024 .168 ALT .087 .162 TAS .003 .432* CRP -.137 .378* VD .298 -.403* Cu -.161 -.052 Zn -.102 -.104 RBP -.024 .100 IGF-1 .356 .136 Ins .320 .528* MK -.143 .486* HOMA .311 .563* SKP .043 .556* DKP -.058 .356* UTM .027 .810* BTM .065 .599* MM .064 .599* UTV .071 .598* 1 -0.003 1 -0.08 -0.117 1 0.187 -0.095 0.297 1 -0.137 -0.082 .917* -0.051 1 -0.113 0.056 -0.069 -0.322 0.311 1 -0.151 0.039 0.245 -0.006 0.219 -0.006 1 .105 .038 .236 .015 .149 .237 .293 1 -.136 -.078 -.015 .026 .005 -.136 .201 .112 1 .282 .104 .052 .329 -.025 -.117 -.001 -.172 -.183 1 -.106 -.085 .053 .120 .057 -.276 .146 -.109 .440* .133 .018 -.434* .247 .217 .164 .068 .215 .050 .186 -.101 .235 .010 .240 -.017 .176 .234 .308 .434* -.262 .040 .029 .301 -.328 -.053 -.425* .013 -.010 .268 -.507* -.086 0.232 0.184 -0.098 -0.212 -0.089 0.035 0.276 .467* -.006 -.408* .459* 0.056 -0.069 -0.322 0.041 0.121 0.256 .605* .199 -.276 0.213 0.26 -0.096 -0.218 -0.09 0.018 0.301 .454* .030 -.398* -.028 .217 .001 -.058 -.043 .060 .295 .305 .181 -.351* -.230 .049 -.202 -.102 -.185 -.031 .220 -.060 .299 -.219 .335* 0.031 -0.131 -0.098 -0.144 0.053 0.24 .292 .429* -.264 0.152 .335* -0.303 0.030 -.434* -0.020 0.023 .384* -.039 -.345 0.155 0.332 -0.306 0.027 -.436* -0.020 0.022 .385* -.040 -.344 0.15 0.329 -0.321 0.030 -.450* -0.045 0.016 .368* -.033 -.343 1 .212 1 -.423 -.011 1 -.534* -.230 .314 1 -.369 .003 -.338 .008 -.014 .166 -.119 -.120 -.107 -.111 -.044 -.053 .472* .576* -.215 .122 .649* .564* .407* -.220 .126 .650* .568* .414* -.219 .111 .650* .568* .414* -.098 .381 -.197 .128 -.126 .369 .146 -.018 .315 -.115 .522* .992* .558* .285 .543* .334 .171 .363 .230 .523* 1 .114 .561* 1 1 .559* 1 .388* .708* 1 .484* .341* .246 1 .601* .406* .203 .510* 1 .604* .405* .201 .514* 1.000* .604* .379* .183 .519* .998* 1 .998* 1

*Korelacija je značajna, BMI, OS-Obim struka, OS/TV Odnos obima struka i tjelesne visine, Glu-Glukozna natašte, UH- Ukupni holesterol, HDL-HDL holesterol, LDL-LDL holesterol, Tg-Trigliceridi, ALT, TAS, CRP; VD-Vitamin D, Cu- Bakar, Zn-Cink, RBP, IGF-1, Ins-Insulin, HOMA, MK- Mokraćna kiselina, SKP, DKP, UTM-Ukupna tjelesna mast, BTM- Bezmasna tjelesna masa, MM- Mišićna masa, UTV-Ukupna tjelesna voda U grupi gojaznih ispitanika, BMI pozitivno korelira sa glukozom ($r = 0.374$). Vrijednosti obima struka imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa vitaminom D ($r = -0.403$); srednje jako pozitivnu

korelaciju sa DKP ($r = 0.356$), CRP ($r = 0.378$), TAS ($r = 0.432$), mokraćnom kiselinom ($r = 0.486$), insulinom ($r = 0.528$), SKP ($r = 0.556$), HOMA- IR ($r = 0.563$); a veoma jaku pozitivnu korelaciju sa ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.810$). Odnos obima struka i tjelesne visine ostvaruje srednje jaku pozitivnu korelaciju sa ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.335$) i mokraćnom kiselinom ($r = 0.459$). 55 Vrijednosti glukoze natašte imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa cinkom ($r = -0.434$); srednje jaku pozitivnu korelaciju sa bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.335$) i BMI ($r = 0.374$). Vrijednosti ukupnog holesterola imaju jaku pozitivnu korelaciju sa LDL-holesterolom ($r = 0.917$) Vrijednosti LDL-holesterola imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa IGF-1 ($r = -0.425$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = -0.434$), mišićnom masom ($r = -0.436$); ukupnom količinom tjelesne vode ($r = -0.450$), a sa ukupnim holesterolom ostvaruju jaku pozitivnu korelaciju ($r = 0.917$). Vrijednosti TAS imaju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.368$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.384$), mišićnom masom ($r = 0.385$), obimom struka ($r = 0.432$), RBP ($r = 0.434$), HOMA-IR ($r = 0.454$), insulinom ($r = 0.467$) i mokraćnom kiselinom ($r = 0.605$). Vrijednosti CRP imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa IGF-1 ($r = -0.507$); srednje jaku pozitivnu korelaciju sa obimom struka ($r = 0.378$), ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.429$) i bakrom ($r = 0.440$). Vrijednosti vitamina D imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa SKP (

$r = -0.351$), HOMA-IR ($r = -0.398$), obimom struka ($r = -0.403$) i insulinom ($r = -0$

239

.408). Vrijednosti cinka koreliraju jedino sa glukozom natašte i to srednje jako negativno ($r = -0.434$). Vrijednosti RBP imaju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa TAS ($r = 0.434$). Vrijednosti IGF-1 imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa LDL-holesterolom ($r = -0.425$), CRP ($r = -0.507$), bakrom ($r = -0.534$); srednje jaku pozitivnu korelaciju sa insulinom ($r = 0.523$), HOMA-IR ($r = 0.522$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.649$), mišićnom masom ($r = 0.650$) i ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.650$). 56 Vrijednosti insulina imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa vitaminom D ($r = -0.408$); srednje jaku pozitivnu korelaciju sa TAS ($r = 0.467$), ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.472$), IGF-1 ($r = 0.523$), obimom struka ($r = 0.528$), SKP ($r = 0.543$), mokraćnom kiselinom ($r = 0.561$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.564$), mišićnom masom ($r = 0.568$), ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.568$) kao i jaku pozitivnu korelaciju sa HOMA-IR ($r = 0.992$). Vrijednosti mokraćne kiseline imaju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.407$), mišićnom masom ($r = 0.414$), ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.414$), odnosom OS/TV ($r = 0.459$), obimom struka ($r = 0.486$), HOMA-IR ($r = 0.558$), insulinom ($r = 0.561$), ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.576$) i TAS ($r = 0.605$). HOMA-IR ostvaruje negativnu srednje jaku korelaciju sa vitaminom D ($r = -0.398$); srednje jaku pozitivnu korelaciju sa DKP ($r = 0.388$), TAS ($r = 0.454$), ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.484$), IGF-1 ($r = 0.522$), mokraćnom kiselinom ($r = 0.558$), SKP ($r = 0.559$), obimom struka ($r = 0.563$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.601$), mišićnom masom ($r = 0.604$), ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.604$) i veoma jaku pozitivnu korelaciju sa insulinom ($r = 0.992$). Vrijednosti SKP imaju negativnu srednje jaku korelaciju sa vitaminom D ($r = -0.351$); srednje jaku pozitivnu korelaciju sa ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.341$), ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.379$), mišićnom masom ($r = 0.405$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.406$), insulinom ($r = 0.543$), obimom struka ($r = 0.556$), HOMA-IR ($r = 0.559$) i DKP ($r = 0.708$). Vrijednosti DKP ostvaruju srednje jaku pozitivnu korelaciju sa obimom struka ($r = 0.356$), HOMA-IR ($r = 0.388$) i SKP ($r = 0.708$). Vrijednosti ukupne tjelesne masti ostvaruju pozitivnu srednje jaku korelaciju sa odnosom OS/TV ($r = 0.335$), SKP ($r = 0.341$), CRP ($r = 0.429$), insulinom

($r = 0.472$), HOMA-IR ($r = 0.484$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.510$), mišićnom masom ($r = 0.514$), 57 ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.519$), mokraćnom kiselinom ($r = 0.576$), a jaku pozitivnu korelaciju sa obimom struka ($r = 0.810$). Vrijednosti količine bezmasne tjelesne mase koreliraju negativno srednje jako sa LDL- holesterolom ($r = -0.434$); pozitivno srednje jako sa glukozom natašte ($r = 0.335$), TAS ($r = 0.384$), SKP ($r = 0.406$), mokraćnom kiselinom ($r = 0.407$), ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.510$), insulinom ($r = 0.564$), obimom struka ($r = 0.599$), HOMA-IR ($r = 0.601$), IGF-1 ($r = 0.649$); jako pozitivno sa ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.998$) i mišićnom masom ($r = 1.000$). Vrijednosti ukupne količine mišićne mase imaju negativnu srednje jako korelaciju sa LDL- holesterolom ($r = -0.436$); pozitivnu srednje jako sa TAS ($r = 0.385$), SKP ($r = 0.405$), mokraćnom kiselinom ($r = 0.414$), ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.514$), insulinom ($r = 0.568$), obimom struka ($r = 0.599$), HOMA-IR ($r = 0.604$), IGF-1 ($r = 0.650$), a izuzetno jako pozitivnu sa ukupnom količinom tjelesne vode ($r = 0.998$), bezmasnom tjelesnom masom ($r = 1.000$). Vrijednosti ukupne količine tjelesne vode imaju negativnu srednje jako korelaciju sa LDL- holesterolom ($r = -0.450$); pozitivnu srednje jako sa TAS ($r = 0.368$), SKP ($r = 0.379$), mokraćnom kiselinom ($r = 0.414$), ukupnom količinom tjelesne masti ($r = 0.519$), insulinom ($r = 0.568$), obimom struka ($r = 0.598$), HOMA-IR ($r = 0.604$), IGF-1 ($r = 0.650$), a izuzetno jako pozitivnu sa bezmasnom tjelesnom masom ($r = 0.998$) i mišićnom masom ($r = 0.998$) (Tabela 15).

58 Učestalost hipertenzije kod ispitivanih dječaka i djevojčica prikazana je u Tabeli 16: Tabela 16. Učestalost hipertenzije kod dječaka i djevojčica uzrasta 7 do 15 godina Pol Hipertenzija Muški Ženski Ukupno Ne 83 (67.5) 44 (65.7) 127 (66.8) Da 40 (32.5) Ukupno 123 (100) $\chi^2 = 0.064$; $p = 0.800$ 23 (34.3) 67 (100) 63 (33.2) 190 (100) Učestalost hipertenzije ne razlikuje se statistički značajno po polu, ali je trećina ispitivanih dječaka i djevojčica imalo hipertenziju (Tabela 16, Grafik 5, $\chi^2 = 0.064$; $p = 0.800$) Hipertenzija 67.5% 65.7% 70.0% 60.0% 50.0% 40.0% 30.0% 20.0% 10.0% 0.0% 32.5% 34.3% Muški Ženski Pol Ne Da Grafik 5. Učestalost hipertenzije kod dječaka i djevojčica uzrasta 7 do 15 godina $\chi^2 = 0.064$; $p = 0.800$

59 Učestalost hipertenzije u ispitivanom uzorku djece u odnosu na tri različite grupe nutritivnog statusa prikazana je u Tabeli 17: Tabela 17. Prikaz učestalosti hipertenzije kod djece starosti 7-15 godina u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni, gojazni Grupa, N (%) Hipertenzija Normalno uhranjeni Predgojazni $\chi^2 = 9.105$, $p = 0.011$ Ne Da Ukupno 60 (74.07) 21 (25.92) 81 (100) 51 (68.92) 23 (31.08) 74 (100) Gojazni 16 (45.71) 19 (54.28) 35 (100) Ukupno 127 (66.84) 63 (33.15) 190 (100) Učestalost arterijske hipertenzije bila je značajno veća kod gojazne u odnosu na predgojaznu i normalno uhranjenu djecu (54.3%; 31.1%; 25.9%, $\chi^2 = 9.105$, $p = 0.011$) (Tabela 17, Grafik 6) Hipertenzija 80.0% 74.1% 68.9% 70.0% 60.0% 54.3% 50.0% 45.7% 40.0% 31.1% 30.0% 25.9% 20.0% 10.0% 0.0% Normalno uhranjeni Predgojazni Gojazni Grupa Ne Da Grafik 6. Prikaz učestalosti hipertenzije kod djece starosti 7 do 15 godina u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni gojazni, $\chi^2 = 9.105$, $p = 0.011$

60 Učestalost hipertenzije kod dječaka u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni gojazni prikazana je u Tabeli 18: Tabela 18. Prikaz učestalosti hipertenzije kod djece muškog pola u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni, gojazni Grupa, N (%) Hipertenzija Normalno uhranjeni Predgojazni Gojazni Ukupno Ne 39 (75) Da 13 (25) Ukupno 52 (100) a. Pol = Muški $\chi^2 = 8.001$, $p = 0.018$ 33 (71.73) 13 (28.26) 46 (100) 11 (44) 14 (56) 25 (100) 83 (67.48) 40 (32.52) 123 (100) Ta razlika je bila statistički značajna i kod muškog pola kod kojih 56% gojaznih dječaka ima hipertenziju ($\chi^2 = 8.001$, $p = 0.018$), kao i kod ženskog pola gdje je 50% gojaznih djevojčica imalo hipertenziju ($\chi^2 = 1.698$, $p = 0.428$) (Tabela 18, Grafik 7; Tabela 19, Grafik 8). Hipertenzija, pol muški 75.0% 80.0% 71.7% 56.0% 60.0% 44.0% 40.0% 25.0% 28.3% 20.0% 0.0% Normalno uhranjeni Predgojazni Gojazni Ne Da Grafik 7. Prikaz učestalosti hipertenzije kod djece muškog pola u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni, gojazni; $\chi^2 = 8.001$, $p = 0.018$

61 Učestalost hipertenzije kod

djevojčica u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni gojazni prikazana je u Tabeli 19: Tabela 19. Prikaz učestalosti hipertenzije kod djece ženskog pola u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni, gojazni Grupa, N (%) Ukupno Hipertenzija Normalno uhranjeni Ne 21 (72.41) Da 8 (27.58) Ukupno 29 (100) $\chi^2 = 8.001$, $p = 0.018$ Predgojazni 18 (64.28) 10 (35.71) 28 (100) a. Pol = Ženski Gojazni 5 (50) 5 (50) 10 (100) 44 (65.67) 23 (34.32) 67 (100) Hipertenzija, pol ženski 80.0% 72.4% 70.0% 64.3% 60.0% 50.0% 50.0% 50.0% 35.7% 40.0% 27.6% 30.0% 20.0% 10.0% 0.0% Normalno uhranjeni Predgojazni Gojazni Ne Da Grafik 8. Prikaz učestalosti hipertenzije kod djece ženskog pola u odnosu na tri ispitivane grupe: normalno uhranjeni, predgojazni, gojazni; $\chi^2 = 1.698$, $p = 0.428$ 62 Distribucija kardiometaboličkog rizika (KMR) u odnosu na tri grupe ispitanika prema nutritivnom statusu prikazan je u Tabeli 20: Tabela 20. Distribucija KMR u odnosu na grupe ispitanika prema nutritivnom statusu KMR Normalno uhranjeni Grupa, N (%) Predgojazni Gojazni Ukupno Ne Da Ukupno $\chi^2 = 29.091$, $p < 0.001$ 80 (98.8) 1 (1.2%) 81 (100%) 62 (83.8%) 12 (16.2%) 74 (100%) 25 (71.4%) 10 (28.6%) 35 (100%) 167 (87.9%) 23 (12.1%) 190 (100%) Prisustvo kardiometaboličkog rizika utvrđen je kod 16.2% predgojaznih i 28.6% gojaznih ispitanika (Tabela 20, Grafik 9; $\chi^2 = 29.091$, $p < 0.001$) Kardiometabolički rizik prema nutritivnom statusu 98.8% 100.0% 83.8% 80.0% 71.4% 60.0% 40.0% 28.6% 20.0% 16.2% 1.2% .0% Normalno uhranjeni Predgojazni Gojazni ne da Grafik 9. Distribucija kardiometaboličkog rizika u odnosu na grupe ispitanika prema stepenu uhranjenosti; $\chi^2 = 29.091$, $p < 0.001$ 63 Distribucija kardiometaboličkog rizika

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

54

pol ispitanika Pol, N (%) KMR Muški Ženski Ukupno Ne 109 (88.6%) 58 (%) 167 (%) Da 14 (11.4%) 9 (13.4%) 23 (12.1%) Ukupno 123 (100%) 67 (100%) 190 (100%) $\chi^2 = 0.171$, $p = 0.679$ Za 13.4% djevojčica i 11.4% dječaka je utvrđeno postojanje kardiometaboličkog rizika, u čemu nije bilo statistički značajne razlike (Tabela 21, Grafik 10; $\chi^2 = 0.171$, $p = 0.679$). Kardiometabolički rizik u odnosu na pol 100.0% 88.6% 86.6% 80.0% 60.0% 40.0% 11.4% 13.4% 20.0% .0% ne da dječaci djevojčice Grafik 10. Distribucija kardiometaboličkog rizika u odnosu na pol ispitanika; $\chi^2 = 0.171$, $p = 0.679$ 64 Distribucija kardiometaboličkog rizika kod dječaka u odnosu na različite nutritivne grupe

prikazana je u Tabeli 22: Tabela 22. Distribucija kardiometaboličkog rizika **u odnosu na**
grupe ispitanika, dječaci **Grupa**

54

, N (%) KMR Normalno uhranjeni Predgojazni Gojazni Ukupno Ne 51 (98.1%) Da 1 (1.9%) Ukupno 52 (100%) $\chi^2 = 11.583$, $p = 0.003$ 40 (87.0%) 6 (13.0%) 46 (100%) 18 (72.0%) 7 (28.0%) 25 (100%) 109 (88.6%) 14 (11.4%) 123 (100%) I kod dječaka ($\chi^2 = 11.583$, $p = 0.003$) i kod djevojčica ($\chi^2 = 8.400$, $p = 0.015$) predgojazni i gojazni ispitanici imaju značajno veći procenat djece kod koje je utvrđeno postojanje kardiometaboličkog rizika u odnosu na normalno uhranjene ispitanike (Tabela 22, Tabela 23; Grafici 11 i 12). Međutim, ta razlika, iako naizgled postoji, nije statistički značajna između gojazne i predgojazne djece ($p > 0.05$). Kardiometabolički rizik kod dječaka 98.1% 100.0% 87.0% 80.0% 72.0% 60.0% 40.0% 28.0% 13.0% 20.0%

1.9% .0% Normalno uhranjeni Predgojazni Gojazni ne da Grafik 11. Distribucija kardiometaboličkog rizika u odnosu na grupe ispitanika, dječaci; $\chi^2 = 11.583$, $p = 0.003$ 65 Distribucija kardiometaboličkog rizika kod djevojčica u odnosu na različite nutritivne grupe

prikazana je u Tabeli 23: Tabela 23. Distribucija kardiometaboličkog rizika u odnosu na grupe ispitanika, djevojčice Grupa 54

, N (%) KMR Normalno uhranjeni Predgojazni Gojazni Ukupno Ne 29 (100%) Da 0 (0%) Ukupno 29 (100%) $\chi^2 = 8.400$, $p = 0.015$ 22 (78.6%) 6 (21.4%) 28 (100%) 7 (70.0%) 3 (30.0%) 10 (100%) 58 (86.6%) 9 (13.4%) 67 (100%) Kardiometabolički rizik kod djevojčica 100.0% 100.0% 80.0% 60.0% 40.0% 20.0% .0% .0% 78.6% 70.0% 21.4% 30.0% Normalno uhranjeni Predgojazni Gojazni ne da Grafik 12. Distribucija kardiometaboličkog rizika u odnosu na grupe ispitanika, djevojčice; $\chi^2 = 8.400$, $p = 0.015$ Ocjena mogućnosti predikcije numeričke vrijednosti kardiometaboličkog rizika na osnovu svih ispitivanih varijabli metodom standardne linearne regresije (univarijantna analiza) prikazana je u Tabeli 24: 66 Tabela 24. Standardna regresija, koeficijenti kod univarijantne analize, numerička vrijednost kardiometaboličkog rizika kao zavisna Nestandardizovani regresioni koeficijenti Standardizovani regresioni koeficijenti p 95% interval povjerenja za B B Beta Donji Gornji Grupa 2.095 0.487 0.642 0.000 1.000 Pol 0.390 0.058 0.424 -0.571 1.351 Uzrast (u godinama) 0.269 0.127 0.081 -0.033 0.571 TM (kg) 0.118 0.455 0.000 0.085 0.152 TV (cm) 0.084 0.286 0.000 0.043 0.124 BMI 0.419 0.498 0.000 0.314 0.524 Obim struka (cm) 0.150 0.516 0.000 0.114 0.186 Odnos OS/TV 0.158 0.519 0.000 0.119 0.200 Glukoza (mmol/L) 3.163 0.550 0.000 2.472 3.853 Ukupni holesterol (mmol/L) 1.146 0.310 0.000 0.640 1.653 HDL-holesterol (mmol/L) -3.467 -0.431 0.000 -4.511 -2.422 LDL-holesterol (mmol/L) 1.290 0.295 0.000 0.689 1.892 Trigliceridi (mmol/L) 4.306 0.636 0.000 3.555 5.056 ALT (U/

L) 0 .043 0 .128 0 .081 - 0 .005 0 .091 **TAS (mmol/L)** 6.515 0 .292 0 107

.000 3.335 9.694 CRP (mg/L) 0.053 0.034 0.645 -0.173 0.279 Vitamin D (ng/L) 0.001 0.004 0.957 -0.021 0.022 Bakar (

μmol/L) -0 .001 - 0 .027 0 .728 - 0 .006 0 .004 Cink (**μmol/L) -0** .120 - 0 107
.076 0 .323 - 0 .359 0 .119 RBP (g/ L

) 140.594 0.276 0.001 59.583 221.605 IGF-1 (ng/mL) 0.001 0.065 0.743 -0.006 0.009 Insulin (mU/

L) 0 .097 0 .289 0 .136 - 0 .033 0 .226 **HOMA-IR 0** .472 0 .329 0 .087 - 40
0

.073 1.017 Mokraćna kis. ($\mu\text{mol/L}$) 0.014 0.314 0.104 -0.003 0.032 SKP (mmHg) 0.154 0.619 0.000 0.126 0.182 DKP (mmHg) 0.204 0.640 0.000 0.169 0.239 Hipertenzija 2.801 0.413 0.000 1.911 3.691 Količina masti (kg) 0.219 0.485 0.000 0.162 0.276 Procenat masti (%) 0.174 0.455 0.000 0.125 0.223 Bezmasna TM (kg) 0.126 0.363 0.000 0.080 0.173 Mišićna masa (kg) 0.132 0.360 0.000 0.083 0.181 Ukupna tjelesna voda (kg) 0.168 0.353 0.000 0.104 0.232 Ukupna tjelesna voda (%) -0.243 -0.468 0.000 -0.309 -0.177 67 Model multivarijantne standardne regresije koji objašnjava 99.5% varijabiliteta numeričke vrijednosti kardiometaboličkog rizika prikazan je u Tabeli 25: Tabela 25. Rezultati multivarijantne standardne regresije, numerička vrijednost KMR kao zavisna varijabla Konstanta

Glikemija (mmol/L) Ukupni holesterol (mmol/L) HDL-holesterol (mmol/L) Trigliceridi (mmol/L 206

) SKP (mmHg) DKP (mmHg) Nestandardizovani Standardizovani koeficijenti koeficijenti B -28.935 1.938 1.061 -2.252 2.274 0.077 0.100 Standardna greška 0.238 0.034 0.025 0.056 0.048 0.002 0.002 Beta 0.330 0.289 -0.282 0.330 0.308 0.314 P 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 95% Interval povjerenja za B Donja Gornja granica granica -29.404 -28.466 1.872 2.005 1.011 1.110 -2.364 -2.141 2.179 2.369 0.073 0.080 0.096 0.105 Za ocjenu mogućnosti predikcije numeričke vrijednosti kardiometaboličkog rizika na osnovu svih ispitivanih varijabli primijenjena je metoda standardne linearne regresije. Nakon sprovedene univarijantne analize (Tabela 24) i ispitivanja pretpostavki za primjenu višestruke regresije u konačni model ušle su varijable: glikemija, ukupni holesterol, HDL- holesterol, trigliceridi, SKP, DKP. Ovaj model objašnjava 99.5% varijabiliteta numeričke vrijednosti kardiometaboličkog rizika. Najveći jedinstveni doprinos daju trigliceridi ($\beta = 0.332$) i glikemija ($\beta = 0.331$), zatim DKP ($\beta = 0.314$), SKP ($\beta = 0.308$), ukupni holesterol ($\beta = 0.289$) i HDL-holesterol ($\beta = -0.282$). Promjena vrijednosti triglicerida (SD = 0.46) i glukoze (SD = 0.54) za jedno standardno odstupanje, povećava kardiometabolički rizik za 0.33 standardne jedinice. Slično povećanje vrijednosti ukupnog holesterola, DKP i SKP takođe povećava kardiometabolički rizik dok povećanje HDL-holesterola za jedno standardno odstupanje koje u ovom slučaju iznosi 0.40 smanjuje kardiometabolički rizik za 68 0.28 standardnih jedinica (Tabela 25). S obzirom da je jedan od ciljeva utvrditi uticaj pripadnosti nekoj od kategorija uhranjenosti na vrijednosti pojedinih varijabli, iako se pripadnost grupi kao kategorijalna varijabla pokazala kao značajan prediktor za vrijednost kardiometaboličkog rizika u univarijantnoj analizi, u multivarijantnoj taj uticaj se gubi, moguće zbog izvjesnog preklapanja sa drugim nezavisnim varijablama ili zbog malog broja ispitanika u grupi gojaznih. Rezultati logističke regresije koji identifikuju faktore koji izrazito povećavaju vjerovatnoću kardiometaboličkog rizika prikazani su u Tabeli 26: 69 Tabela 26. Univarijantna analiza, logistička binarna regresija, prisustvo kardiometaboličkog rizika kao zavisna varijabla Regresioni koeficijent p Količnik vjerovatnoće 95% IP količnika vjerovatnoće Donji Gornji Grupa Grupa (1) -3.466 0.001 0.031 0.004 0.256 Grupa (2) -0.726 0.138 0.484 0.185 1.263 Pol 0.018 0.679 1.208 0.493 2.959 Uzrast (u godinama) -0.003 0.982 0.997 0.747 1.331 TM (kg) 0.058 0.001 1.059 1.025 1.095 TV (cm) 0.041 0.041 1.042 1.002 1.084 BMI 0.228 0.000 1.256 1.118 1.412 Obim struka (cm) 0.078 0.000 1.081 1.040 1.124 Odnos obima struka/TV 0.093 0.000 1.098 1.058 1.225 Glukoza (mmol/L) 1.853 0.003 0.381 1.867 21.808 Ukupni holesterol (mmol/L) 0.668 0.005 1.951 1.219 3.123

HDL-holesterol (mmol/L)	-2.508	0	.001	0	.081	0	.020	0	.339	LDL-holesterol	40
(mmol/L) 0	.076	0									

.007 2.149 1.229 3.757 Trigliceridi (mmol/L) 2.990 0.000 19.890 6.935 57.046 ALT (U/L) 0.005 0.806 1.005 0.965 1.048 TAS (mmol/L) 1.958 0.225 7.085 0.301 167.003 CRP (mg/L) -0.019 0.870 0.981 0.785 1.227 Vitamin D (ng/L) 0.002 0.822 1.002 0.983 1.022 Bakar ($\mu\text{mol/L}$) -0.046 0.540 0.955 0.825 1.106 Cink ($\mu\text{mol/L}$) -0.015 0.894 0.985 0.794 1.224 RBP (g/L) 49.233 0.217 2.40 2.220 2.60 IGF-1 (ng/mL) -1.125 0.250 0.325 0.993 1.006 Insulin (mU/L) -1.422 0.125 0.241 0.905 1.124 HOMA-IR -1.513 0.111 0.220 0.672 1.682 Mokraćna kiselina ($\mu\text{mol/L}$) -2.427 0.261 0.088 0.989 1.019 SKP (mm/Hg) 0.100 0.000 1.105 1.060 1.152 DKP (mm/Hg) 0.177 0.000 1.194 1.118 1.275 Hipertenzija 2.009 0.000 7.453 2.767 20.071 Ukupna tjelesna mast (kg) 0.108 0.000 1.114 1.051 1.180 Ukupna tjelesna mast (%) 0.108 0.000 1.114 1.052 1.180 Bezmasna TM (kg) 0.059 0.009 1.061 1.015 1.109 Mišićna masa (kg) 0.061 0.009 1.063 1.015 1.114 Ukupna tjelesna voda (kg) 0.077 0.012 1.080 1.017 1.147 Ukupna tjelesna voda (%) -0.157 0.000 0.855 0.789 0.925

70 Rezultati multivarijantne binarne logističke regresije i statistički model kojim se tačno klasifikuje 92.6% slučajeva kardiometaboličkog rizika predstavljeni su u Tabeli 27: Tabela 27. Rezultati multivarijantne binarne logističke regresije, prisustvo KMR kao zavisna, nezavisne: glikemija, trigliceridi i prisustvo hipertenzije Regresioni koeficijent p Količnik vjerovatnoće 95% IP količnika vjerovatnoće Donji Gornji Glikemija 2.176 0.015 8.807 1.536 50.496 Trigliceridi 3.428 0.000 30.817 7.813 121.553 Hipertenzija 2.370 0.001 10.700 2.567 44.596

Kardiometabolički rizik možemo posmatrati i kao kategorijalnu varijablu na osnovu koje je naš uzorak moguće podijeliti na djecu u dvije grupe: djeca sa kardiometaboličkim rizikom (N = 23; 11.4 %) i djeca koja nisu u kardiometaboličkom riziku (N = 167; 82.6%). U ovom slučaju da bi smo predvidjeli vjerovatnoću da će se kod djeteta razviti kardiometabolički rizik, na osnovu ispitivanih varijabli primijenjena je logistička regresija. Da bismo ocijenili na našem uzorku koja grupa djece ima veću vjerovatnoću da bude u kardiometaboličkom riziku primijenjena je logistička regresija. Rezultati univarijantne analize (Tabela 26) ukazuju da faktori koji izrazito povećavaju vjerovatnoću rizika su: glikemija (OR = 6.381), trigliceridi (OR = 19.890) i prisustvo hipertenzije (OR = 7.453). Povećanje glikemije za 1.8 jedinica povećava vjerovatnoću za 6.38 puta ako ne uzimamo u obzir dejstvo drugih faktora. Ili povećanje triglicerida za 2.9 jedinica povećava vjerovatnoću za preko 19 puta da će dijete biti u kardiometaboličkom riziku, a ako dijete ima hipertenziju vjerovatnoća se povećava preko 7 puta. Varijable koje povećavaju vjerovatnoću KMR preko jedan put su: ukupni holesterol (OR = 1.95), LDL-holesterol (OR = 2.15), ukupna količina tjelesne masti (OR = 1.114), BMI (OR = 1.25), SKP (OR = 1.105), DKP (OR = 1.194) i obim struka (OR = 1.081). HDL-holesterol (OR = 0.08) se pokazao kao protektivni faktor, pa tako povećanje HDL-holesterola za 2.5 jedinice smanjuje kardiometabolički rizik za 92%. 71 Kao najprihvatljiviji multivarijantni model za naš uzorak, pokazao se model sa tri nezavisne varijable: glikemija, trigliceridi i hipertenzija (Tabela 27). Ovaj model objašnjava 31.1% (r^2 prema Koku i Snelu) do 59.6% (r na kvadrat prema Nagelkerkeu) varijabiliteta kardiometaboličkog rizika i tačno klasifikuje 92.6% slučajeva. Najbolji prediktor je vrijednost triglicerida (povećanje triglicerida za 3.4 jedinice 30 puta povećava vjerovatnoću da će dijete biti u kardiometaboličkom riziku ako druge varijable iz modela ostanu nepromijenjene). Na drugom mjestu po jačini je postojanje hipertenzije (dijete koje ima hipertenziju ima deset puta veći rizik od razvoja kardiometaboličkih komplikacija od onog koji nema povišen krvni pritisak, pod uslovom da ostale varijable iz modela ostanu nepromijenjene), a zatim vrijednost glukoze (povećanje vrijednosti glukoze za 2.17 jedinica povećava vjerovatnoću za skoro 9 puta da će dijete biti u

kardiometaboličkom riziku, ako druge varijable iz modela ostanu nepromijenjene). 72 5. DISKUSIJA U velikom broju studija djece i adolescenata, povišene vrijednosti indeksa tjelesne mase, obima struka kao i odnosa obima struka i tjelesne visine bilo je povezano sa metaboličkim faktorima rizika za razvoj hroničnih bolesti (106). Među predgojaznim ispitanicima iz naše studije, pozitivne korelacije ovih antropometrijskih parametara utvrđene su sa različitim ispitivanim serumskim biomarkerima kao što su IGF-1 (BMI), trigliceridi, ukupni antioksidativni status, CRP, RBP, IGF-1, ukupna količina tjelesne masti (obim struka), trigliceridi (odnos obima struka i tjelesne visine). Serumaska koncentracija HDL-holesterola je negativno korelirala sa oba parametra centralne gojaznosti kod predgojazne djece u našoj studiji. U grupi gojazne djece, pozitivna korelacija različitih ispitivanih biohemijskih, kliničkih i antropometrijskih pokazatelja utvrđena je između sledećih parametara: glikemija (BMI), ukupni antioksidativni status, CRP, insulin, HOMA-IR, mokraćna kiselina, SKP, DKP, ukupna količina tjelesne masti (obim struka), mokraćna kiselina, ukupna količina tjelesne masti (odnos obima struka i tjelesne visine). Negativna korelacija postojala je između vitamina D i obima struka kod gojazne djece. U velikoj Avonovoj longitudinalnoj studiji, BMI djece je pozitivno korelirao sa sistolnim krvnim pritiskom, serumskim trigliceridima, kao i vrijednošću CRP, što je slično našim rezultatima. Pored toga porast vrijednosti BMI za 1 kg/m² bio je povezan sa porastom LDL i padom HDL-holesterola čime je pokazano da kod gojazne prepubertetske djece u Velikoj Britaniji postoji snažna asocijacija suficita u masnom tkivu sa porastom krvnog pritiska, izmjenom holesterolskih frakcija, veoma slično kao i kod odraslih sa istom dijagnozom, ali i dijelom rezultata našeg istraživanja (107). U brojnim istraživanjima dječije gojaznosti BMI i obim struka, a naročito odnos obima struka i tjelesne visine djeteta, davali su dobar uvid u postojanje centralne gojaznosti, koja se naročito povezuje sa različitim kardiometaboličkim faktorima rizika, a što je slučaj i sa našom studijom (106, 107). Prosječna vrijednost glikemije značajno se razlikovala između ispitivanih grupa. Predgojazna i gojazna djeca imala su više vrijednosti glukoze u serumu u odnosu na 73 njihove normalno uhranjene vršnjake, što je i bilo očekivano s obzirom na od ranije poznat uticaj gojaznosti na poremećaj homeostaze ugljenih hidrata (108). Pored toga, vrijednost glikemije pozitivno je korelirala sa vrijednostima sistolnog krvnog pritiska, ukupnog holesterola, insulina, i indeksa insulinske rezistencije u grupi predgojaznih kao i indeksom tjelesne mase u grupi gojaznih ispitanika, konvencionalnim faktorima rizika za razvoj kardiometaboličkih komplikacija kod gojaznih osoba, a što je u saglasnosti sa velikim brojem dosadašnjih istraživanja (109). Pri tome, vrijednosti glukoze u serumu naših gojaznih ispitanika negativno su korelirale sa vrijednostima antioksidantnog oligoelementa - cinka u serumu. Iako nije utvrđena korelacija između ukupnog antioksidativnog statusa i glikemije kod gojaznih, poznato je da u nekim slučajevima hronični porast serumskih slobodnih masnih kiselina u organizmu gojaznog djeteta može da dovede do poremećaja metabolizma glukoze a da se kao rezultat javlja povećana produkcija slobodnih kiseoničnih radikala od strane „prepunjenih“ mitohondrija, nastalih na terenu akumulacije viška supstrata za produkciju energije (110). I u grupi predgojaznih i gojaznih ispitanika vrijednosti bazalnog insulina u serumu kao i HOMA indeksa insulinske rezistencije bile su značajno više u odnosu na njihove normalno uhranjene vršnjake. Slično našim rezultatima, prisustvo insulinske rezistencije dokazano je i kod gojaznih egipatskih ispitanika (71). Pored toga, u našem uzorku, vrijednost insulina pozitivno je korelirala sa mokraćnom kiselinom, ukupnom količinom tjelesne masti (predgojazni), obimom struka, ukupnim antioksidativnim statusom i sistolnim krvnim pritiskom (gojazni) kao i većinom parametara tjelesne kompozicije određene bioimpedancom u obe ispitivane grupe, dok je negativna korelacija postojala sa HDL-holesterolom (predgojazni). Kao što je to slučaj sa našim rezultatima, neka istraživanja su pokazala pozitivnu korelaciju između mokraćne kiseline i insulina kod gojazne djece. Pretpostavlja se da bi hiperinsulinemija uzrokovana gojaznošću

mogla da stimuliše renalnu apsorpciju mokraćne kiseline, i na taj način dovede do hiperurikemije, koja se dosadašnjim istraživanjima takođe navodi i kao marker metaboličkog sindroma kod djece i odraslih (111). Posebna je zanimljiva pozitivna korelacija insulina i ukupnog antioksidativnog statusa u grupi gojazne djece, koja je utvrđena i u nekim drugim istraživanjima sprovedenim među gojaznim adolescentima 74 (112), koja ide u prilog navodima o povezanosti insulinske rezistencije i oksidativnog stresa kao čestih udruženih pratilaca gojaznosti. Kod gojaznih, paralelno sa poremećajem metabolizma ugljenih hidrata postoji i disregulacija metabolizma lipida već u najmlađem uzrastu (113), što se pokazalo i među našim ispitanicima. Naime, vrijednost LDL-holesterola značajno je bila viša u grupi gojaznih ispitanika u odnosu na normalno uhranjene, trigliceridi u serumu su bili značajno viši i kod gojaznih i kod predgojaznih u odnosu na djecu normalnog nutritivnog statusa, dok je HDL holesterolska frakcija bila značajno viša u serumu normalno uhranjene djece u odnosu na grupu predgojaznih i gojaznih. Slično, Oliver i saradnici utvrdili su da su gojazni ispitanici imali značajne varijacije lipidnog profila u odnosu na kontrolnu grupu: povišen ukupni i LDL-holesterol, povišene trigliceride, kao i snižen HDL-holesterol (114). Pored toga, ukupni holesterol u serumu kod naših predgojaznih ispitanika pozitivno je korelirao sa vrijednostima LDL-holesterola (takođe i u grupi gojaznih), HDL-holesterola, glikemijom i serumskom aktivnošću ALT. U istoj grupi, vrijednost HDL-holesterola je negativno korelirala sa vrijednostima ukupne tjelesne masti, obimom struka kao i odnosom obima struka i tjelesne visine djeteta. Vrijednost triglicerida u serumu predgojazne djece pozitivno je korelirala sa vrijednošću ukupne količine tjelesne masti, obimom struka, odnosom obima struka i tjelesne visine ali i proinformativnim adipokinom RBP. Za razliku od bolje proučenog uticaja RBP na razvoj insulinske rezistencije, literaturni podaci su siromašniji kada je u pitanju odnos RBP i metabolizma lipida. Povezanost serumskih triglicerida i RBP opisali su Christou i sar., dok Klötting i sar. od svih adipokina predlažu upravo serumsku koncentraciju RBP u smislu najboljeg prediktora ne samo insulinske rezistencije već i vjerodostojnog pokazatelja visceralne gojaznosti koja se tradicionalno dovodi u vezu sa dislipidemijom, što je slično i sa našom studijom gdje je vrijednost RBP u serumu pozitivno korelirala sa pokazateljima centralne gojaznosti predgojaznih ispitanika (115, 116). U našem uzorku, u grupi predgojaznih ispitanika, utvrđena je pozitivna korelacija ukupnog holesterola i bakra u serumu. Novija istraživanja u svijetu sve češće donose podatke o 75 interakciji lipida i bakra, međutim složeni molekularni mehanizmi dislipidemija uslovljenih alteracijom vrijednosti bakra u organizmu i dalje su uglavnom nepoznati (117). Fiziološka koncentracija HDL-holesterola u serumu predstavlja tradicionalni nezavisni protektivni činilac kada je u pitanju nastanak kardiometaboličkih bolesti (113). Među predgojaznim polaznicima našeg istraživanja niže koncentracije HDL-holesterola su pozitivno korelirale sa nekim klasičnim kardiometaboličkim faktorima rizika poput hiperinsulinemije, zatim parametrima centralne gojaznosti, što je konkordantno sa velikim brojem svjetskih studija (118, 119). Mali broj studija u svijetu istraživao je povezanost serumskih lipida i ukupne tjelesne vode u organizmu, određene električnom bioimpedancijom. U našem uzorku, predgojazni i gojazni ispitanici imali su veću količinu ukupne tjelesne vode

u odnosu na njihove normalno uhranjene vršnjake, što je u skladu sa rezultatima

164

jednog dijela naučne javnosti (120). Istovremeno, u našem uzorku utvrđena je negativna korelacija između ukupne količine tjelesne vode i LDL-holesterola u grupi gojaznih i predgojaznih ispitanika. Jedno od istraživanja (121) pokazalo je da djeca

sa nižom količinom ukupne tjelesne vode utvrđene električnom bioimpedancijom imaju snižene vrijednosti HDL-holesterola u serumu, uz istovremeno povišenu LDL-holesterolsku frakciju, što je saglasno sa dijelom naših rezultata. Ova zanimljiva tvrdnja objašnjava se pretpostavkom da unos čiste vode doprinosi efikasnijoj oksidaciji masnih kiselina, zbog toga što je ovaj proces najizraženiji pri niskoj koncentraciji insulina u krvi, budući da voda ne sadrži ugljene hidrate i ne inicira porast insulinemije (121). Štaviše, jedna studija je pokazala da je unos čiste vode u količini od litar i više na dan povezan sa padom serumske koncentracije triglicerida, ukupnog i LDL-holesterola u roku od godinu dana (122). U našem uzorku, metabolički sindrom bio je prisutan u značajnom procentu kod predgojaznih (9.8%) i gojaznih dječaka i djevojčica (11.4%). Značajno je naglasiti da kod normalno uhranjene djece nije zabilježen niti jedan slučaj metaboličkog sindroma. Slične rezultate kada je prevalenca metaboličkog sindroma u pitanju (9.6%) bilježe Dejavitte i sar. u svojoj studiji na 354 predgojazna i gojazna ispitanika adolescentskog uzrasta (123). Ovi i rezultati drugih studija snažno i nedvosmisleno ukazuju na povezanost gojaznosti i metaboličkog sindroma, kao i na potrebu za ranom identifikacijom komponenti 76 metaboličkog sindroma kod gojaznih subjekata u cilju prevencije nastanka kardiovaskularnih komplikacija u kasnije u toku života kod oboljelih (123). Insulinska rezistencija je takođe značajno više bila prisutna kod predgojazne i gojazne djece u odnosu na normalno uhranjenu kada je naš uzorak u pitanju, dodatno imajući u vidu da je korišten strožiji kriterijum za definisanje insulinske rezistencije ($HOMA\ IR \geq 3.4$) nego u jednom broju studija ($HOMA\ IR \geq 2.5$) (49). Brojne studije saopštile su slične rezultate, potvrđujući tezu da je insulinska rezistencija nastala na terenu gojaznosti patološko stanje koje je uključeno u patogenezu dijabetes melitusa tipa 2 i kod djece i kod odraslih (124). Koegzistiranje faktora udruženih sa povišenim

rizikom za razvoj dijabetes melitusa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti definiše se

42

kao ukupni kardiometabolički rizik. Prevalenca ovih riziko-faktora značajno raste sa gojaznošću (125). Kao superiorni indikatori kardiometaboličkog rizika utvrđeni metodom računanja Z skora pokazala su se dva laboratorijska i jedan klinički pokazatelj i to glikemija, trigliceridi i arterijska hipertenzija, koji tačno klasifikuju 92.6% slučajeva kardiometaboličkog rizika kod gojazne djece. Prisustvo kardiometaboličkog rizika utvrđeno je kod 16.2% predgojazne i 28.6% gojazne djece. Rezultati naše studije nedvosmisleno pokazuju da i u grupi predgojaznih/gojaznih dječaka kao i predgojaznih/gojaznih djevojčica postoji više djece sa rizikom od razvoja kardiometaboličkih komplikacija u odnosu na normalno uhranjene ispitanike. Slične rezultate u pogledu povezanosti gojaznosti i rizika od razvoja kardiometaboličkih komplikacija prezentovali su i Nyström i sar. (126). Istovremeno, povećanje HDL- holesterola u serumu uticalo je na smanjenje kardiometaboličkog rizika kod ispitivane djece. Povišena serumska aktivnost ALT prepoznata je kao rani marker nealkoholne bolesti jetre koja nastaje kao jedna od mogućih komplikacija kod gojazne djece (127). Među ispitanicima u našoj studiji, ALT aktivnost medijana bila je statistički značajno veća kod predgojazne i gojazne djece u odnosu na normalno uhranjenu. Pored toga, u grupi predgojazne djece, aktivnost ALT pozitivno je korelirala sa vrijednošću CRP u serumu, ukupnim i LDL-holesterolom i mokraćnom kiselinom. Ovakvi rezultati ukazuju na moguću povezanost povišene serumske aktivnosti ALT sa nekim od tradicionalnih faktora 77 kardiometaboličkog rizika poput patološkog lipidograma što je konkordantno sa nalazima drugih istraživanja (34, 128). Povišene ALT aktivnosti sa inflamatornim i parametrima pokazali su i rezultati drugih, najnovijih istraživanja (129). Imajući u vidu narušenu homeostazu lipida među našim predgojaznim i gojaznim ispitanicima i pojačan priliv masnih

kiselina prevashodno u jetru, podrazumijeva i stimulirani mitohondrijalni odgovor hepatocita koji vodi u pojačanu produkciju slobodnih radikala, koji potom vrše oštećenje ovih ćelija što je i rezultovano porastom serumske aktivnosti ALT (128). Pojedini autori sugerišu da laboratorijsko određivanje serumske aktivnosti ALT kod gojaznih može da prevaziđe tradicionalnu ulogu markera nekroze hepatocita uslijed pretjerane akumulacije lipida i generisanja oksidativnog stresa, već njena povišena aktivnost može da se tumači i kao prediktivni faktor za razvoj kardiometaboličkih komplikacija kod gojazne djece i odraslih uopšte (130). Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je serumski proinflamatorni marker CRP značajno povišen u grupi predgojazne i gojazne djece u odnosu na njihove normalno uhranjene vršnjake. Sličan porast markera inflamacije kod ispitivane gojazne djece i odraslih dokazano je u velikom broju istraživanja (131, 132) potkrepljujući činjenicu da je višak adipoznosti snažno povezan sa inflamacijom niskog stepena, budući da akumulacija lipida u adipocitima posredno stimuliše jetru da proizvodi sistemski proinflamatorni odgovor koji se upravo može identifikovati preko porasta CRP u serumu pacijenta (133). U prilog tome, veliki broj studija, među kojima je i jedna korejska sa preko 23000 ispitanika, upućuju upravo na povezanost povišene koncentracije CRP u serumu i povećanog rizika od razvoja metaboličkih oboljenja, u prvom redu dijabetes melitusa tipa 2 (134). U našoj studiji, u grupi predgojaznih ispitanika, pozitivna korelacija utvrđena je između vrijednosti CRP i obima struka, ukupne količine tjelesne masti, aktivnosti ALT i bakra u serumu. U grupi gojaznih ispitanika, vrijednost CRP je pozitivno korelirala sa vrijednostima obima struka, ukupne količine tjelesne masti, bakra, dok je negativna korelacija utvrđena sa vrijednostima IGF-1. Slična korelacija između BMI i parametara gojaznosti određenih bioimpedancijom i serumskog nivoa CRP nađena je u meksičkoj studiji, čime je pokazano da je već kod gojazne djece školskog uzrasta jasno prisutna subklinička inflamacija, 78 manifestovana porastom CRP u serumu (131). Kod ispitanika u studiji koja je obuhvatila originalne naučne članke objavljene u Engleskoj u periodu od 1990-2009. godine, mjere abdominalne gojaznosti bile su povezane sa sistemskom inflamacijom iskazanom povišenom serumskom vrijednošću CRP, što je saglasno sa našim rezultatima, pri čemu je opisana reverzibilnost inflamatornih markera sa gubitkom tjelesne mase i popravljanjem vrijednosti BMI (135). Zanimljiva je uočena negativna korelacija između vrijednosti CRP, kao proinflamatornog markera i IGF-1 kod polaznika naše studije. Neke studije su se bavile istraživanjem uticaja povezanosti inflamacije, IGF-osovine i metaboličkog sindroma, i pokazale da IGF-osovina kao i mehanizmi inflamacije posjeduju blisku biološku vezu. Citokini, koji istovremeno imaju ulogu u regulaciji produkcije CRP u jetri, istovremeno snižavaju vrijednosti cirkulišućeg IGF-1, na način što djeluju inhibirno, preko hormona rasta, koji kontroliše produkciju IGF-1, ili razvijajući rezistenciju na dejstvo ovog hormona. Sa druge strane, IGF-1 djeluje stimulatивно na produkciju različitih proinflamatornih citokina od strane makrofaga i monocita, čime se krug zatvara. (136). RBP se danas smatra jednim od mogućih činilaca koji se dovode u vezu sa razvojem komorbiditeta gojaznosti, već u dječijem uzrastu (137). Međutim, upoređujući tri grupe ispitanika različitog nutritivnog statusa, nismo utvrdili značajnu razliku vrijednosti serumskog RBP među njima. Sa druge strane, u grupi predgojazne djece, pozitivna korelacija postojala je između vrijednosti RBP i obima struka, triglicerida, ukupnog antioksidativnog statusa. U grupi gojazne djece, vrijednost RBP je pozitivno korelirala sa ukupnim antioksidativnim statusom dok je negativna korelacija zabilježena sa vrijednostima bakra u serumu. Neki autori opisali su povezanost vrijednosti RBP i parametara insulinske rezistencije (138), što nije slučaj sa našim rezultatima. Neka istraživanja pokazala su povišenu serumsku koncentraciju RBP kod gojaznih adolescenata u poređenju sa adolescentima normalne tjelesne mase. Analogno tome, porast RBP proporcionalan porastu BMI kod djece utvrdili su Chielle i sar. (139). Slično našim rezultatima, Boyraz i sar. utvrdili su pozitivnu korelaciju između obima struka i vrijednosti RBP u serumu ispitivane gojazne djece i

adolescencata (140). Nasuprot tome, jedan broj autora iznosi drugačije podatke prema kojima RBP nije korelirao sa BMI njihovih 79 ispitanika, niti sa bilo kojim parametrom tjelesne kompozicije istih (141). U nekim istraživanjima RBP je značajno korelirao sa dislipidemijom (140, 141), što je djelimično saglasno sa našim rezultatima, zatim srednjom vrijednošću sistolnog krvnog pritiska (55) kod gojazne djece, dok se ova korelacija, bilo da je u pitanju sistolni ili dijastolni krvni pritisak, gubila nakon korekcije tjelesne mase (55). Među ispitanicima u našoj studiji nije dokazana povezanost između RBP i arterijske hipertenzije. Novija istraživanja ipak ne odustaju od procjene eventualne važnosti RBP u predikciji metaboličkog sindroma kod djece sa povišenim serumskim nivoom ovog adipokina, te je od nekih autora predlagan kao marker koji bi mogao da bude inkorporiran u modele procjene rizika za razvoj kardiometaboličkih oboljenja u adultnoj životnoj dobi čak i kod negojazne djece (142). Hronična elevacija biomarkera oksidativnog stresa može da bude indukovana između ostalog i gojaznošću (143). Višak masnog tkiva proizvodi slobodne kiseonične radikale koji predstavljaju okidač za razvoj oksidativnog stresa (128, 144). Naša studija je pokazala da su pored markera inflamacije i posredni pokazatelji oksidativnog stresa nedvosmisleno povezani sa predgojaznošću i gojaznošću ispitivane djece, što je u skladu sa rezultatima istraživanja jednog broja autora (128, 145). Naime, ove i slične studije (146) utvrdile su na prvi pogled neočekivan porast ukupnog antioksidativnog statusa kod djece sa visceralnim tipom gojaznosti, koji je čak pozitivno korelirao sa jednim brojem faktora rizika za razvoj kardiometaboličkih komplikacija. Patofiziološko objašnjenje leži u snažnoj aktivaciji antioksidantnih mehanizama u cilju održavanja ravnoteže narušene porastom oksidativnog stresa kojeg nalazimo u gojaznosti (128). U našoj studiji utvrđena je pozitivna korelacija između ukupnog antioksidativnog statusa i vrijednosti proinformatornog adipokina RBP, obima struka, mokraćne kiseline kao i nekih parametara tjelesne kompozicije, kod predgojaznih ispitanika. U grupi gojazne djece, ukupni antioksidativni status pozitivno je korelirao sa vrijednostima obima struka, RBP, insulina, HOMA-IR i mokraćne kiseline. Povezanost mjera centralne gojaznosti poput obima struka i oksidativnog stresa kod gojazne djece opisali su i drugi autori (147). U uvodu je već naglašeno da porast koncentracije RBP u serumu gojazne djece može da ima ulogu u razvoju disfunkcije beta- ćelija pankreasa i insulinske rezistencije, što je opet u značajnoj vezi sa oksidativnim stresom koji nedvosmisleno doprinosi lošijem odgovoru perifernih ćelija na dejstvo insulina (148). Istraživanje u Kaliforniji u kojem su učestvovala djeca uzrasta 12 godina, pokazalo je da je jedan od direktnih markera oksidativnog stresa bio značajno povišen kod gojaznih ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu, dok su antioksidansi poput superoksid-dismutaze i glutation-peroksidaze bili umjereno sniženi, bez utvrđene razlike između dječaka i djevojčica (114). Povezanost RBP sa markerima oksidativnog stresa kao i insulinskom rezistencijom opisana je u nekim preglednim radovima. Naime u velikom broju radova utvrđena je povezanost inflamatornog RBP i markera oksidativnog stresa, kao i insulinske rezistencije sa različitim parametrima oksidativnog stresa, ili u našem slučaju, ukupnog antioksidativnog statusa kao indirektnog pokazatelja oksidativnog stresa kod gojazne djece (128, 149). Ove i druge studije sugerišu da su mehanizmi hroničnog zapaljenja kao i oksidativnog stresa, koji se kod gojaznih adulta navode kao jedan od osnovnih patofizioloških supstrata za nastanak kardiometaboličkih komplikacija, već u dječijem uzrastu uveliko aktivirani ukoliko kod djece postoji suficit u tjelesnoj masi, tačnije masnom tkivu (114, 150). I u grupi predgojaznih i gojaznih ispitanika, serumska koncentracija mokraćne kiseline bila je značajno viša u odnosu na normalno uhranjene. Neka istraživanja dokazala su snažnu korelaciju između serumskih vrijednosti mokraćne kiseline i brojnih činilaca kardiometaboličkih oboljenja kod odraslih (151). Među našim predgojaznim ispitanicima pozitivna korelacija vrijednosti mokraćne kiseline utvrđena sa ukupnim antioksidativnim statusom, IGF-1, insulinemijom, HOMA-IR, ALT aktivnošću, kao i nekim parametrima tjelesne kompozicije. U grupi gojazne

dejce, pozitivna korelacija je utvrđena između vrijednosti mokačne kiseline i obima struka, odnosa obima struka i tjelesne visine, ukupnog antioksidativnog statusa, insulina i HOMA-IR. Slično našem istraživanju, brojne studije saopštile su rezultate u kojima je mokraćna kiselina pozitivno korelirala sa parametrima insulinske rezistencije (152, 153, 154). Iako u fiziološkim koncentracijama mokraćna kiselina može da ispoljava antioksidantni efekat, povećanje serumske koncentracije ovoga markera može da znači promjenu uloge u prooksidantnu. Naime, kroz sam proces stvaranja mokraćne kiseline, u čemu važnu funkciju obavlja enzim ksantin oksidaza, nastaju slobodni 81 radikali kao i vodonik-peroksid, koji pak može da reaguje sa endotelnim azot-monoksidom i produkuje peroksinitrit, koji je poznat kao moćan oksidišući agens (154). Rezultati našeg ispitivanja nisu pokazali statistički značajne razlike oligoelemenata bakra i cinka u serumu predgojazne i gojazne djece u poređenju sa normalno uhranjenom djecom. Sa druge strane, kod ispitanika u našoj studiji utvrđena je pozitivna korelacija između bakra i CRP, ukupnog holesterola i LDL holesterolske frakcije u serumu (predgojazni ispitanici), kao i bakra i CRP (gojazni ispitanici). U egipatskoj studiji sprovedenoj među djecom i adolescentima, uočen je porast serumskog bakra kod gojaznih subjekata, istovremeno praćen i porastom inflamatornih parametara, ukupnog i LDL-holesterola, triglicerida kod gojaznih dječaka, kao i snižene koncentracije HDL-holesterola kod gojaznih djevojčica, što se djelimično poklapa sa rezultatima našega istraživanja. Istovremeno je uočena niža koncentracija cinka u serumu kod gojaznih ispitanika oba pola u odnosu na kontrolnu grupu, što, iako očekivano, među našim predgojaznim i gojaznim subjektima nije dokazano (66). Poljska studija, ispitujući razlike u serumskoj koncentraciji elemenata u tragu kod gojazne i negojazne djece utvrdila je značajno sniženu serumsku koncentraciju cinka kod gojaznih ispitanika oba pola kao i negativnu korelaciju cinka i bakra sa BMI djevojčica, ukazujući na potrebu određivanja cinka kod gojazne djece kako bi se izbjegle posljedice insuficijencije ovog oligoelementa (69). Ono što je naša studija pokazala jeste negativna korelacija vrijednosti cinka u serumu i glikemije u grupi gojazne djece. Slično, Garcia i sar. su utvrdili povezanost sniženih vrijednosti cinka kod gojazne djece sa insulinskom rezistencijom (155). Bez obzira na činjenicu da nismo dokazali snižene koncentracije cinka u serumu predgojazne i gojazne djece, ostavljen je prostor hipotezi da snižena vrijednost antioksidantnog oligoelementa cinka u serumu gojaznih dječaka i djevojčica može da utiče promotivno na razvoj oksidativnog stresa kao i nastanak kardiometaboličkih komplikacija u daljem toku bolesti (71). U ravni sa našim rezultatima, l'Allemand i sar. pronašli su da je IGF-1 koncentracija u serumu bila značajno veća kod gojaznih ispitivanih subjekata u odnosu na normalno uhranjene (156). U nedavno spovedenom istraživanju Ricco i sar. pronašli su značajno veću ekspresiju IGF-1 receptora za mitohondrijalnu ribonukleinsku kiselinu kod gojazne djece u 82 odnosu na kontrolnu grupu (157). Moguće objašnjenje za ovakve rezultate jeste da kod gojaznosti većinom uočavamo hiperinsulinemiju, veću ekspresiju hepatičnih receptora za hormon rasta kao i nižu koncentraciju IGF-1 vezujućeg proteina, što rezultira porastom slobodnog IGF-1 u serumu (26, 156). Nasuprot ovim saznanjima, neka istraživanja pokazala su niže vrijednosti IGF-1 kod gojaznih u odnosu na normalno uhranjenu djecu (159). Međutim, Inzaghi i sar. u retrospektivnoj studiji sprovedenoj na 574 gojazna subjekta nisu pronašli značajnu razliku u koncentraciji IGF-1 između grupe gojaznih i normalno uhranjenih ispitanika (160). Naši rezultati pokazali su pozitivnu korelaciju IGF-1 sa glikemijom, insulinom i HOMA-IR. Nasuprot velikom broju studija koje su utvrdile negativnu vezu između IGF-1 i glikemije, rezultate slične našima saopštili su i Drogan i sar., sugerišući mogućnost da IGF-1 u određenim okolnostima može da ispolji i sasvim suprotno dejstvo na homeostazu glukoze od konvencionalno prihvaćenog (161). Ono što je zanimljivo, istraživanja širom svijeta pokazala su da i visoke i niske koncentracije IGF-1 povezane sa nastankom glukozne intolerancije, kao i povišenog rizika od razvoja dijabetes melitusa tipa 2 (162). Ovako oprečni rezultati jasno upućuju na potrebu za daljim ispitivanjem uloge IGF-1 u poremećaju

homeostaze ugljenih hidrata kod gojaznih subjekata. Kod predgojaznih i gojaznih ispitanika u našem istraživanju utvrđena je niža serumska koncentracija ukupnog vitamina D, a što se podudara sa rezultatima brojnih drugih studija u kojima je opisan obrnuto proporcionalan odnos između koncentracije vitamina D u serumu i adipoznosti (163). Pored ovoga, u grupi gojaznih ispitanika, utvrđena je negativna korelacija između serumskih vrijednosti vitamina D i obima struka, sistolnog krvnog pritiska, kao i vitamina D, bazalnog insulina i indeksa insulinske rezistencije. Uopšteno, hipovitaminoza D kod predgojazne i gojazne djece utvrđena je u mnogim studijama, često udružena sa drugim zdravstvenim problemima poput insulinske rezistencije (163, 164). U meta analizi opservacionih studija, vitamin D deficijencija utvrđena je kod gojaznih subjekata nezavisno od uzrasta kao i pri tom korištenih „cut-off“ vrijednosti za definiciju vitamin D deficijencije (165). Takođe, jedan broj naučnih istraživanja utvrdio je povezanost između niskih serumskih koncentracija vitamina D i povišenih markera inflamacije kod 83 gojazne djece (166), što pak nije slučaj sa nekim studijama presjeka sa velikim obuhvatom ispitanika dječijeg uzrasta (6), sa ovim drugim rezultatima su saglasni i rezultati našeg ispitivanja. Postoji nekoliko ponuđenih objašnjenja deficijencije ovog liposolubilnog vitamina kod adipoznih ljudi: smanjen unos putem ishrane, slabija sinteza putem kože i generalno smanjen sintetski kapacitet ovog vitamina, smanjena intestinalna apsorpcija, izmijenjen metabolizam i sekvestracija u adipoznom tkivu (53). Uzimajući u obzir ova saznanja ubrzo se javila ideja o nadoknadi vitamina D kod gojaznih subjekata, međutim jedan broj studija nije pronašao bilo kakvu vezu između suplemetacije ovog vitamina i smanjenja obima gojaznosti kod adultne populacije (167). Studije takođe sugerišu da bi se vitaminu D mogli pripisati i anti-inflamatorna (168) kao i antioksidantna svojstva (169, 170), mada skoriji pregledni radovi sadrže mnogo kontroverzi o sposobnosti vitamina D da prevenira ili redukuje nivo serumskih biomarkera inflamacije ili oksidativnog stresa (171, 172). U ispitivanom uzorku, učestalost hipertenzije bila je značajno veća kod gojazne djece u odnosu na predgojaznu i normalno uhranjenu djecu, što je u skladu i sa rezultatima nacionalne studije u Crnoj Gori (95) a što ne iznenađuje, imajući u vidu od ranije poznat efekat gojaznosti na arterijski krvni pritisak. Slične rezultate u pogledu udruženosti gojaznosti i hipertenzije bilježe i druge najaktuelnije studije presjeka (173). Kod više od pola ispitivanih gojaznih dječaka u našem uzorku, kao i kod svih ispitivanih gojaznih djevojčica utvrđena je hipertenzija. U našoj studiji, u grupi predgojazne djece, vrijednosti sistolnog krvnog pritiska pozitivno su korelirale sa glikemijom kao i ukupnom količinom tjelesne masti. U grupi gojaznih ispitanika utvrđena je pozitivna korelacija između vrijednosti sistolnog krvnog pritiska i vrijednostima ukupne količine tjelesne masti i vode, obima struka, insulina, HOMA-IR, dok je negativna korelacija uočena između sistolnog krvnog pritiska i vitamina D. Kod gojazne djece, dijastolni krvni pritisak je pozitivno korelirao sa vrijednostima obima struka. Prekomjerna aktivacija simpatičkog nervnog sistema u gojaznosti, sa efektom periferne vazokonstrikcije i aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteron sistema posljedično dovodi do retenciji tečnosti i hipertenzije (101), što može da objasni pozitivnu korelaciju ukupne 84 količine tjelesne vode i sistolnog krvnog pritiska među našim ispitanicima. Zbirno posmatrajući, naši rezultati svjedoče o neodvojivoj povezanosti arterijske hipertenzije sa drugim komponentama metaboličkog sindroma poput centralne gojaznosti i insulinske rezistencije, o čemu svjedoči i veliki broj drugih studija (174, 175). Neke studije su pronašle da je je hipovitaminoza D udružena sa arterijskom hipertenzijom kod djece sa ali i bez prisustva gojaznosti (176). Vitamin D deficijencija može da utiče predisponirajuće na nastanak hipertenzije putem povećanja parathormona i urušavanjem homeostaze kalcijuma ali i preko renin-angiotenzin-aldosteron sistema, zatim povećanjem produkcije proinflamatornih citokina i sl. (177).

85 5. ZAKLJUČAK • • Naše istraživanje je pokazalo da su inflamacija i indirektni markeri oksidativnog stresa snažno udruženi i sa predgojaznošću i sa gojaznošću, već u dječijem uzrastu. Utvrđena je povišena koncentracija

IGF-1, mokračne kiseline kao i povišena aktivnost ALT u serumu predgojaznih/gojaznih u odnosu na normalno uhranjene ispitanike. • Ustanovljen je obrnuto srazmjeran odnos između vitamina D i adipoznosti među ispitanicima, kao i povezanost serumske koncentracije bakra sa inflamatornim markerima, iako se vrijednost bakra i cinka u serumu nije razlikovala kod predgojaznih i gojaznih u odnosu na njihove normalno uhranjene vršnjake. • • Prisustvo metaboličkog sindroma bilo je utvrđeno isključivo kod predgojazne i gojazne djece, za razliku od normalno uhranjenih ispitanika. Kao najbolji prediktori kardiometaboličkog rizika kod ispitanice djece (tačna klasifikacija u 92.6% slučajeva) pokazale su se vrijednosti triglicerida u serumu, prisustvo hipertenzije kao i vrijednosti glikemije natašte • Rezultati ove doktorske disertacije imaju i dodatnu veliku i važnu kliničku aplikabilnost. Ovim istraživanjem naučno utemeljeno dokazujemo da su ne samo gojazna, nego i predgojazna djeca u povećanom riziku od ranog razvoja kardiometaboličkih bolesti udruženih sa gojaznošću, što predstavlja potvrdu naše radne hipoteze, a što ima izuzetnu primjenljivost, sugerišući inovirani pristup ovim pacijentima. Naime, rezultati jasno upućuju na potrebu rane intervencije jednako važne kod predgojazne, koliko i kod gojazne djece, što u rasprostranjenoj, svakodnevnoj praksi često nije slučaj. • Uzevši u obzir podatke o velikoj rasprostranjenosti dječije gojaznosti i u Crnoj Gori, rezultati ove doktorske disertacije snažno upućuju na potrebu energičnije, multidisciplinarne, sa državnog nivoa koordinisane prevencije dječije gojaznosti, čime bi se postigli višestruki pozitivni efekti po zdravlje ali i održivi razvoj ukupnog društva. Kreiranje i aktivno sprovođenje preventivnih mjera usmjerenih protiv dječije gojaznosti kroz multidisciplinarnu saradnju nosilaca zdravstvene 86 politike, zdravstvenih eksperata, obrazovno-vaspitnih ustanova u javnom i privatnom sektoru, nevladinih i međunarodnih organizacija i medija, imalo bi nemjerljiv javno zdravstveni, ali i socio-ekonomski značaj za Crnu Goru. 87 6. LITERATURA 1. Đerić M. Poremećaji stanja ishranjenosti. U Kulauzov M. (ured.) i sar. Opšta patološka fiziologija. Ortomedics, Novi Sad. 2015;118-125 2.

Sente J, Jakonić D, Smajić M, Mihajlović I, Vasić G, Romanov R et al. Redukcija juvenilne gojaznosti 41
programinarim **fizičkim** vežbanjem **i kontrolisanom ishranom**

. Vojnosanit Pregl. 2012;69(1):9-15 3.

World Health Organization. Obesity and Overweight. Fact sheet . [updated 2019 **June**]. 16
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> 4

Schwartz MS, Windle LM, Bhatia J. Obesity in children. Medscape. [cited 2019 **Feb]** 24
<http://emedicine.medscape.com/article/985333-overview>

5.

Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2014;16(1):378-400

21

6.

Zhang HQ, Teng JH, Li Y, Li XX, He YH, He X et al. Vitamin D status and its association with adiposity and oxidative stress in schoolchildren. *Nutrition.* 2014;30:1040-4

3

7.

Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med.* 2016;14:3 8

78

Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Transl Res.* 2011;158(6):369-84

21

9. Milanović J. Sedentarno ponašanje kod gojazne dece i omladine. *Med Glas.* 2012; 17(44):89-100 10. Antić-Peco

A. Arterijska hipertenzija gojazne dece i adolescenata. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137(1

200

):91-97 11.

Yanovski JA. Pediatric obesity. An introduction. *Appetite.* 2015;93:3-12

17

12. Wells CKJ.

The evolution of human adiposity and obesity: where did it all go wrong? *Dis Model Mech.* 2012

185

[cited 2019 Jan]; 595 88

13. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and

69

effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2005; 56:303-307 14.

Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.*2000; 320:1240

8

15.

Centers for Disease and Control Prevention. Defining Childhood Obesity [cited 2019 Jan]; Available at: [http:// www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html](http://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html)

187

16. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes.* 2012;7:284-94 17

146

Farpour-Lambert NJ, Baker JL, Hassapidou M, Holm JC, Nowicka P, O'Malley G

201

et al. Childhood Obesity Is a Chronic Disease Demanding Specific Health Care - a Position Statement from the Childhood Obesity Task Force (COTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes Facts* 2015;8:342-349 18.

Martinovic M, Belojevic G, Evans GW, Lausevic D, Asanin B, Samardzic M et al. Prevalence of and contributing factors for overweight and obesity among Montenegrin schoolchildren. *Eur J Pub Health.* 2015;(25

24

)833-9 19. Hamdy O, Citkowitz E, Uwaifo G, Arioglu E, Griffing G et al. Obesity. [cited 2019 Jan]
<http://emedicine.medscape.com/article/123702-overview> 20.

Lifschitz C. Early Life Factors Influencing the Risk of Obesity. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18(4):217-223

176

21.

Bereket A, Kiess W , Lustiq RH, Muller HL, Goldstone AP, Weiss R et al. Hypothalamic obesity in children. *Obes Rev.* 2012;13(9):780-98

151

22. Skelton AJ, Irby BM, Grzywacz J,

Miller G . Etiologies of Obesity in Children: Nature and Nurture. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(6):1333

186

-1354 23.

Ponterio E, Gnessi L. Adenovirus 36 and Obesity: An Overview. *Viruses.* 2015;7(7):3719-40

193

24. Perez R.

Current mapping of obesity. *Nutr Hosp.* 2013;28(5):21-31

237

89 25.

Sheikh AB, Nasrullah A, Haq S, Akhtar A, Ghazanfar H, Nasir A

219

et al. The Interplay of Genetics and Environmental Factors in the Development of Obesity. *Cureus.* 2017;9(7):e1435

127

26. Friedman M. Jeffrey.

Causes and control of excess body fat. Nature 2009;459:340- 342

95

27.

Gómez-Hernández A, Beneit N, Díaz-Castroverde S, Escribano Ó. Differential Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications. J Endocrinol. 2016;2016:1216783

13

. Epub 28.

Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Crosstalk between Adipocytes and Immune Cells in Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysregulation in Obesity. Mol Cells. 2014;37(5):365-371

101

29. Jakovljević B,

Paunović K, Stojanov V. Masno tkivo kao endokrini organ. Srp Arh Celok Lek. 2005

210

;9-10:441-445 30. Guyton AC, Hall EJ. Medicinska fiziologija.

Prevod jedanaestog izdanja. Red. Starčević V, Maširević-Drašković G, Đurić D. Savremena administracija Beograd; 2008

199

31.

Seoane-Collazo P, Martínez-Sánchez N, Milbank E, Contreras C. Incendiary Leptin. Nutrients. 2020;12(2):472

47

32.

Žmire J. Debljina i metabolička inzulinska rezistencija. Medicus. 2004; 13(2):27-35

208

33.

Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. Ann NY Acad Sci. 2018;1411

6

(1):166-183 34.

Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. Korean J Intern Med. 2017;32(2):239-247

93

35.

Fontes Vanessa S, Mateus Kácia Netto Michele P, Oliveira Renata MS, Machado

233

- Coelho George LL, Cândido Ana Paula C. Analysis of the chemerin and resistin adipokines in children and adolescents. Rev. Assoc. Med. Bras. 2020; 66(3):300- 306 36.

Živić S, Ćirić V, Stanković S. Gojaznost i udružene bolesti u detinjstvu . Med Glas. 2010

212

; 15(34):47-58 90 37. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. Int J Prev Med. 2020;11:136 38.

Alzamil H. Elevated Serum TNF- α Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. J Obes. 2020

36

; Article ID 5076858 39.

Patsalos O, Dalton B, Leppanen J, Ibrahim MAA and Himmerich H. Impact of TNF - α Inhibitors on Body Weight and BMI: A Systematic Review and Meta- Analysis. Front. Pharmacol.2020; 11:481

121

40. El-Mikkawy DME, EL-Sadek, MA, EL-Badawy MA, Samaha D.

Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. Egypt Rheumatol Rehabil

150

2020;(47)7 41.

Živić S, Ćirić V, Stanković S. Epidemiološke karakteristike i etiopatogeneza gojaznosti dece i adolescenata . Med Glas. 2011

197

; 16(39):40-49 42.

Makris MC, Alexandrou A, Papatsoutsos EG, Malietzis G, Tsilimigras DI, Guerron AD et al. Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A Reappraisal. In Vivo. 2017;31(6):1047-1050

135

43.

Nam JS, Ahn CW, Park HJ, Kim SY. Semaphorin 3 C is a Novel Adipokine Representing Exercise-Induced Improvements of Metabolism in Metabolically Healthy Obese Young Males. Sci Rep. 2020;10

126

,10005 44.

Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. Front Endocrinol (Lausanne). 2016;7:30

92

45. Ivković L. Razvoj i diferencijacija masnog tkiva. Med Pregl. 2003; LVI(3-4):142- 145 46. Ščerbakova M, Sinitsin PA, Porjadina GI. Metabolički sindrom kod dece i adolescenata. Med Glas.2011;85-93

47. Kavey RE. Combined dyslipidemia in childhood. J Clin Lipidol.2015;9(5):S41-56 48

188

. Ministarstvo zdravlja, Republika Srbija. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Lipidski poremećaji. Beograd 2012;18-19 91
49.

Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıciöğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2010;2(3):100-6 50. Park HS 99

Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine. aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. Am J Clin Nutr. 2005;82(5):1046-51 139

51.

Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Davis CL, Rodríguez G, González-Gross M et al. Liver enzymes and clustering cardiometabolic risk factors in European adolescents: the HELENA study. Pediatr Obes 73

. 2014 52. Kocić R, Pavlović D, Kocić G, Pešić M. Osetljivost1

na oksidativni stres, insulinsku rezistenciju i insulinsku sekretornu reakciju u razvoju dijabetesa iz gojaznosti 204

. Vojnosanit Pregl 2007;64(6):391-397 53.

Mehmood ZH, Papandreou D. An Updated Mini Review of Vitamin D and Obesity: Adipogenesis and Inflammation State. Maced J Med Sci. 2016;4(3):526-532 90

54.

Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. J Cardiol. 2014;63(4):250-259 91

55.

Wirix AJG, Kaspers PJ, Nauta J, Chinapaw MJM, Kist-van Holthe JE. Pathophysiology of hypertension in obese children: a systematic review . World Obesity 2015;(16) 109

);831-842 56.

Micić D. Gojaznost, dijabetes i ateroskleroza: inflamacija kao mehanizam povezivanja . Med Glas. 2011 159

;16(39):36-38 57. Ottobelli CE,

de Souza WM, da Silva TP, Moresco RN, Moretto MB. Adipocytokines, inflammatory and oxidative stress markers of clinical relevance altered in young overweight/obese subjects. Clin Biochem. 2016;49(7-8):548 12

-53 58.

Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L. Obesity-Associated Oxidative Stress: Strategies Finalized to Improve Redox State. Int J Mol Sci. 2013;14(5):10497-10538 134

59. Tobore TO.

Towards a comprehensive theory of obesity and a healthy diet: The causal role of oxidative stress in food addiction and obesity. Behav Brain Res. 2020 66

; 20: 384:112560 92 60.

Rupérez AI, Mesa MD, Anguita-Ruiz A, González-Gil EM, Vázquez-Cobela R, Moreno LA 194

et al. Antioxidants and Oxidative Stress in Children: Influence of Puberty and Metabolically Unhealthy Status. Antioxidants 2020; 9 189

: 618 61.

Inzaghi E, Baldini Ferroli B, Fintini D, Grossi A, Nobili V, Cianfarani S. Insulin- Like Growth Factors and Metabolic Syndrome in Obese Children. Horm Res Paediatr. 2017;87(6):400-404 35

62.

Higashi Y, Quevedo HC, Tiwari S, Sukhanov S, Shai SY, Anwar A et al. Interaction between insulin-like growth factor-1 and atherosclerosis and vascular aging. Front Horm Res. 2014;43:107-24 116

63. Pingmuangkaew P, Tangvarasittichai O, Tangvarasittichai S. Association of Elevated Serum Uric Acid with the Components of Metabolic Syndrome and Oxidative Stress in Abdominal Obesity Subjects. Indian J Clin Biochem. 2015;30(3):286-292 64. Gunta S, Mak R.

Hypertension in children with obesity. World J Hypertens. 2014;4(2):15-24 87

65.

Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? Curr Hypertens Rep. 2013;15(3):175-181 10

66.

Azab SF, Saleh SH, Elsaheed WF, Elshafie MA, Sherief LM, Esh AM. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. Ital J Pediatr. 2014;20;40:20 129

67. Vivek SM,

Dayal D, Khaiwal R, Bharti B, Bhalla A, Singh S et al. Low serum copper and zinc concentrations in North Indian children with overweight and obesity . *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* **2020;26(2):79-83** 50

68. Rašeta N. Poremećaji metabolizma oligoelemenata. U Kulauzov M. (ured.) i sar. Opšta patološka fiziologija. Ortomedics, Novi Sad. 2015;118-125 69.

Błażewicz A, Klatka M, Astel A, Partyka M, Kocjan R. Differences in trace metal concentrations (Co, Cu, Fe, Mn, Zn, Cd, and Ni) in whole blood, plasma, and urine of obese and nonobese children. *Biol Trace Elem Res*

. 2013;155(2):190-200 93 70.

Khorsandi H, Nikpayam O, Yousefi R, Parandoosh M, Hosseinzadeh N, Saidpour A 46

et al. Zinc supplementation improves body weight management, inflammatory biomarkers and insulin resistance in individuals with obesity: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:101 71.

Habib SA, Saad EA, Elsharkawy AA, Attia ZR. Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: Interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Adv Med Sci.* 2015;60(2):179-85 111

72.

Barraco GM, Luciano R, Manco M. Zinc-α2 - glycoprotein is associated with insulin resistance in children. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23 32

(1):5-6 73.

Feldman A, Aigner E, Weghuber D, Paulmichl K. The Potential Role of Iron and Copper in Pediatric Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Biomed Res Int. 2015;2015:287401

76

74.

Kim ES, Park JH, Lee MK, Lee DH, Kang ES, Lee HC et al. Associations between Fatness, Fitness, IGF and IMT among Obese Korean Male Adolescents. Diabetes Metab J 2011;35(6):610

117

-618 75.

Madsen AL, Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. IGF-I and IGFBP-3 in healthy 9 month old infants from the SKOT cohort: breastfeeding, diet, and later obesity. Growth Horm IGF Res. 2011;21(4):199-204

77

76.

Puche JE, Castilla-Cortázar I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. J Transl Med. 2012;10:224

168

77.

Cirrik S, Schmid-Schönbein GW. IGF-1 receptor cleavage in hypertension. Hypertens Res

153

. 2018;41:406–413 78.

Schutte AE, Volpe M, Tocci G, Conti E. Revisiting the Relationship Between Blood Pressure and Insulin-Like Growth Factor-1. Hypertension. 2014;63:1070–1077

14

79.

Berryman DE, Glad CAM, List EO, Johannsson G. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. Nat Rev Endocrinol. 2013;(9):346– 356

20

80.

Sukhanov S, Higashi Y, Shai SY, Vaughn C, Mohler J, Li Y et al. IGF-1 Reduces Inflammatory Responses, Suppresses Oxidative Stress, and Decreases Atherosclerosis Progression in ApoE-Deficient Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27

18

:268490 81.

Succurro E, Andreozzi F, Sciacqua A, Hribal ML, Perticone F, Sesti G. Reciprocal association of plasma IGF-1 and interleukin-6 levels with cardiometabolic risk factors in nondiabetic subjects. Diabetes Care. 2008;31(9):1886–8

18

82.

Alehagen U, Johansson P, Aaseth J, Alexander J, Brismar K. Increase in insulin-like

18

growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 1 after supplementation with selenium and coenzyme Q10. A prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. PlosOne 2017 83.

Wolters TLC, Netea MG, Hermus ARM M, Smit JWA, Netea-Maier RT. IGF1 potentiates the pro-inflammatory response in human peripheral blood mononuclear cells via MAPK. J Mol Endocrinol. 2017

136

;59(2):129-139 84.

Walker GE, Ricotti R, Roccio M, Moia S, Bellone S, Prodam F et al. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. Plos One 2014;9(1):e83685 85. Pelczyńska M

100

Grzelak T, Walczak M, Czyżewska K. Hypovitaminosis D and adipose tissue - cause and effect relationships in obesity. Ann Agric Environ Med. 2016;23

157

(3):403-9 86.

Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, Nikitina I, Malyavskaya S, Dolbnya S et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. Front Endocrinol (Lausanne); 2019;10:103

74

87.

Astrup A, Bugel S. Micronutrient deficiency in the aetiology of obesity. Int J Obes. 2010; 34 (6):947-8

33

88.

Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. J Pediatr (Rio J). 2020

123

89.

Yao Y, Zhu L, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. Int J Clin Exp Med. 2015;8(9):14977-84

1

95 90.

He YH, Song Y, Liao XL, Wang L, Li G, Alima et al. The calcium-sensing receptor affects fat accumulation via effects on antilipolytic pathways in adipose tissue of rats fed low-calcium diets. J Nutr. 2011;141(11):1938-46

1

91.

Koszowska A, Nowak J, Dittfeld A, Brończyk-Puzoń A, Kulpok A, Zubelewicz- Szkodzińska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. Cent Eur J Immunol. 2014;2:260–264

1

92.

Alyami A, Soares MJ1, Sherriff JL, Mamo JC. Vitamin D & endothelial function. Indian J Med Res. 2014 Oct;140(4):483-90

169

. 93.

Boaghi A, Pop RM, Vasilache SL, Banescu C, Hutanu A, Marginean OC

37

et al. Plasma RBP4 Level in Association with Body Composition, Metabolic Profile, STRA6 and RBP4 Gene Polymorphisms in Obese Romanian Children. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:4643-4650 94.

Noy N, Li L, Abola MV, Berger NA. Is Retinol Binding Protein 4 a Link Between Adiposity and Cancer ?
Hor **Mol Biol Clin Investig. 2015;23(2):39-46**

62

95.

Martinovic M, Belojevic G, Evans GW, Kavaric N, Asanin B, Pantovic S et al. Hypertension and correlates among Montenegrin schoolchildren-a cross-sectional study . Pub Health. 2017;(147):15-19

132

96.

Nagase M, Fujita T. Mineralocorticoid receptor activation in obesity hypertension. Hypertens Res. 2009;32:649–657

191

97.

Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. Ann Intern Med. 1986;105:649-654 86

98.

Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O et al. 25 198

- hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. Circulation. 2005;111(13):1666-71 99.

Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. World J Diabetes. 2015;6(7):896-911 98

96 100.

Carpenter WE, Lam D, Toney GM, Weintraub NL, Qin Z. Zinc, copper, and blood pressure: Human population studies. Medical Science Monitor 81

: Int Med J Exp Clin Res. 2013;19:1-8 101.

Brady TM. Obesity-Related Hypertension in Children. Front Pediatr. 2017;5:197 156

102.

Peterson J, Repovich W, Parascand C. Accuracy of Consumer Grade Bioelectrical Impedance Analysis Devices Compared to Air Displacement Plethysmography. Int 172

J Exerc Sci. 2011;4(3):176-184 103.

Sung R, Lau P, Yu C, Lam P, Nelson E. Measurement of body fat using leg to leg bioimpedance . Arc 144
Dis Child. 2001;85(3):263-267

104.

Kerr J, Sallis J. Rosenberg DE, Norman G, Saelens B, Durant N . Tools and Measures. **Active** 195
Where? Surveys

. Available at: <https://activelivingresearch.org/active-where-surveys> 105.

U.S. Department of Health and Human Services. The Fourth Report on the 160

Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hypertension in Children and Adolescents. Bethesda, MD, U.S.A.: National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute; NIH Publication No. 05-5267; 2005 106.

Boeke CE, Oken E, Kleinman KP, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Gillman MW. Correlations among 143
adiposity measures in school-aged children. BMC Pediatr. 2013;13:99

107.

Falaszchetti E, Hingorani AD, Jones A, Charakida M, Finer N, Whincup P, Lawlor 205

DA, Davey Smith G, Sattar N, Deanfield JE. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children. Eur Heart J. 2010;31(24):3063–3072 108. Bojanić V. Poremećaji metabolizma ugljenih hidrata. U Kulauzov M. (ured.) i sar. Opšta patološka fiziologija. Orto. medics, Novi Sad. 2015;145-147 109.

Mehdad S, Hamrani A, El Kari K, El Hamdouchi A, Barakat A, El Mzibri M, et al. Body mass index, waist 96
circumference, body fat, fasting blood glucose in a sample of Moroccan adolescents aged 11-17 years. J
Nutr Metab. 2012;2012:510458

110.

Rzheshevsky AV. Fatal "triad": Lipotoxicity, oxidative stress, and phenoptyosis. Biochemistry (Mosc). 2013;78

220

(9):991–1000 97 111.

Yadav D, Lee ES, Kim HM, Lee EY, Choi E, Chung CH. Hyperuricemia as a Potential Determinant of Metabolic Syndrome. J Lifestyle Med 2013;3:98–106

27

112.

Pirgon Ö, Bilgin H, Çekmez F, Kurku H, DüNDAR BN. Association between insulin resistance and oxidative stress parameters in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5 (1):33- 39

113

113. Đerić M. Poremećaji metabolizma lipida. U Kulauzov M. (ured.) i sar. Opšta patološka fiziologija. Ortomedics, Novi Sad. 2015;173-187 114.

Oliver SR, Rosa JS, Milne GL, Pontello AM, Borntreger HL, Heydari S et al

21

. Increased Oxidative Stress and Altered Substrate Metabolism in Obese Children. IJPO: an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2010;5(5):436-444 115.

Christou GA, Tellis CC, Elisaf MS, Tselepis DA, Kiortsis DN. The

246

relationship between retinol-binding protein 4 and apolipoprotein B-containing lipoproteins is attenuated in patients with very high serum triglycerides: A pilot study. Hormones. 2016; 15: 99–105 116.

Klötting N, Graham TE, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Wason CJ et al. Serum

2

retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass. *Cell Metab.* 2007;6(1):79-87 117.

Burkhead JL, Lutsenko S. The Role of Copper as a Modifier of Lipid Metabolism

203

2013;

Available from : [https:// www.intechopen.com/books/lipid-metabolism/the- role-of-copper-as-a- modifier-of-lipid-metabolism](https://www.intechopen.com/books/lipid-metabolism/the-role-of-copper-as-a-modifier-of-lipid-metabolism)

180

118.

Thomas DD, Corkey BE, Istfan NW, Apovian CM. Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. *J Endocr Soc.* 2019;3(9):1727-1747

15

, 119.

Forkert ECO, Rendo-Urteaga T, Nascimento-Ferreira MV , Ferreira de Moraes

37

AC, Moreno LA, Barbosa de Carvalho HI. Abdominal obesity and cardiometabolic risk in children and adolescents, are we aware of their relevance?. *Nutrire* 2016;41,15 98 120.

Muckelbauer R , Lage Barbosa C, Mittag T, Burkhardt K, Mikelaishvili N, Muller- Nordhorn J. Association Between Water Consumption and Body Weight Outcomes in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Obesity.* 2014;22:2462–2475 121. Milla-Tobarra M, García-Hermoso A, Lahoz-García N, Notario-Pacheco B

65

, Lucas- de la Cruz L, Pozuelo-Carrascosa Diana P et al . The association between water intake, body composition and cardiometabolic factors among children: the Cuenca study. *Nutr Hosp.* 2016;33(3):19-26 122.

Stokey J, Gardner C, Popkin B. Increased water intake reduces metabolic syndrome over 12 mo in overweight dieting women, independent of diet composition, activity and weight loss. Faseb J. 2008;22:295-304

118

123. Dejavitte RS,

Enes CC, Nucci, LB. Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in overweight and obese adolescents

53

, JPEM. 2020; 33(2): 233- 239 124.

Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin Resistance in Children. Front. Endocrinol. 2019;10:342

29

125.

Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. Ann NY Acad Sci. 2018

6

126.

Nyström CD, Henriksson P, Martínez-Vizcaíno V, Medrano M, Cadenas-Sanchez

156

C, María Arias-Palencia N et al. Does Cardiorespiratory Fitness Attenuate the Adverse Effects of Severe/Morbid Obesity on Cardiometabolic Risk and Insulin Resistance in Children? A Pooled Analysis. Diab Care. 2017;40(11):1580-1587 127.

Feldstein AE, Patton-Ku D, Boutelle KN. Obesity, nutrition, and liver disease in children. Clin Liver Dis. 2014;18(1):219-231

166

128.

Kilic E, Özer ÖF, Erek Toprak A, Erman H, Torun E, Kesgin Ayhan S et al. Oxidative Stress Status in Childhood Obesity: A Potential Risk Predictor. Med Sci Monit

109

. 2016;22:3673-79 129.

Valle-Martos R, Valle M, Martos R, Cañete R, Jiménez-Reina L, Cañete MD

202

Liver Enzymes Correlate With Metabolic Syndrome, Inflammation, and Endothelial Dysfunction in Prepubertal Children With Obesity. Front Pediatr. 2021;9:629346

174

. 99 130.

Oliveira AM, Oliveira N, Reis JC, Santos MV, Silva AM, Adan L. Triglycerides and alanine aminotransferase as screening markers for suspected fatty liver disease in obese children and adolescents. Horm Res. 2009;71(2):83-8

106

131.

López-Alcaraz F, Del Toro-Equihua M, Orta-Duarte M, Flores-Ruelas Y, Sánchez-Ramírez CA. Higher levels of C-reactive protein associated with higher adiposity in Mexican schoolchildren . 2014; Nutr Hosp. 2014;29(3):531-6

115

132.

Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Andrés P, Ortega RM. Moderate vitamin D deficiency and inflammation related markers in overweight/obese schoolchildren. Int J Vitam Nutr Res. 2014;84:98-107

131

133.

Todendi PF, Possuelo LG, Klingler EI, Reuter CP, Burgos MS , Moura DJ **et al**

7

. Low-grade inflammation markers in children and adolescents: Influence of anthropometric characteristics and CRP and IL6 polymorphisms. *Cytokine*. 2016;88:177-183 134.

Kanmani, S, Kwon, M, Shin M , Kim **K. Association of C-Reactive Protein with**

38

Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus, and Role of Obesity and Hypertension: A Large Population-Based Korean Cohort Study. *Sci Rep*. 2019;9,4573 Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-Reactive Protein to Abdominal Adiposity. *AJC*. 2010; 106 (1);56–61 135.

Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-Reactive Protein to Abdominal Adiposity . *AJC*.
2010; 106 (1);56–61 136

92

Kaushal K, Heald AH, Siddals KW , Manjinder SS, **Dunger, DB, Gibson JM** et al. **The Impact of**
Abnormalities in IGF and Inflammatory Systems on the Metabolic Syndrome. Diabetes Care

147

. 2004; 27: (11) 2682-2688 137.

Teske M, Melges AP, de **Souza** FI, **Fonseca FL, Sarni RO. Plasma concentrations of retinol in**
obese children and adolescents: relationship to metabolic syndrome components. Rev Paul Pediatr.
2014;32

138

:50-4 138.

Christou GA, Tselepis AD, Kiortsis DN. The Metabolic Role of Retinol Binding Protein 4: An Update.
Horm Metab Res. 2012; 44 (01): 6-14

93

100 139.

Chielle EO, Feltez A, Rossi EM. Influence of obesity on the serum concentration of retinol-binding protein 4 (RBP4) in young adults. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2017 2

;53(2):81-86 140.

Boyras M, Cekmez F, Karaoğlu A, Cinaz P, Durak M, Bideci A. Relationship of adipokines (adiponectin, resistin and RBP4) with metabolic syndrome components in pubertal obese children. Biomark Med. 2013;7(3):423-8 72

141.

Korek E, Gibas-Dorna M, Chęcińska-Maciejewska Z, Krauss H, Łagiedo 48

- Żelazowska M, Kołodziejczak B et al. Serum RBP4 positively correlates with triglyceride level but not with BMI, fat mass and insulin resistance in healthy obese and non-obese individuals. Biomarkers. 2018;23(7):683-688 142.

Li G, Esangbedo IC, Xu L, Fu J, Li L, Feng D et al. Childhood retinol-binding protein 4 (RBP4) levels predicting the 10-year risk of insulin resistance and metabolic syndrome: the BCAMS study. Cardiovasc Diabetol. 2018;17,69 51

143.

Martinez-Hervas S, Fandos M, Real JT, Espinosa O, Chaves FJ, Saez GT et al. Insulin resistance and oxidative stress in familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis. 2008;199:384–9 31

144.

Vehapoglu A, Turkmen S, Goknar N, Özer OF. Reduced antioxidant capacity and 85

increased subclinical inflammation markers in prepubescent, obese children and their relationship with nutritional markers and metabolic parameters, Redox Rep. 2016;21:6,271-80 145.

Rowicka G, Dylał H, Ambroszkiewicz J, Riahi A, Weker H, Chełchowska M. Total Oxidant and Antioxidant Status in Prepubertal Children with Obesity. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017

45

:5621989 146.

Kwak HK, Yoon S. Relation of serum total antioxidant status with metabolic risk factors in Korean adults. Nutr Res Pract. 2007;1:335-40 147. Al-Dalaeen A

89

Al-Domi HA. Evaluation of Oxidant-antioxidant Status in Obese Children and Adolescents

225

. Pak J Nutr. 2016; 5(10):942-947 148.

Hurrle S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. Biomed J. 2017;40(5):257-262

177

101 149.

Zabetian-Targhi F, Mahmoudi MJ, Rezaei N, Mahmoudi M. Retinol Binding Protein 4 in Relation to Diet, Inflammation, Immunity, and Cardiovascular Diseases, Adv Nutr. 2015; 6: 748-762

80

, 150.

Tran B, Oliver S, Rosa J, Galassetti P. Aspects of inflammation and oxidative stress in pediatric obesity and type 1 diabetes: an overview of ten years of studies. Exp Diabetes Res. 2012;2012:683680

94

151.

Ali N, Miah R, Hasan M, Barman Z, Mou AD, Hafsa JM, Trisha AD, Hasan A, Islam F. Association between serum uric acid and metabolic syndrome: a cross- sectional study in Bangladeshi adults . Sci Rep. **2020;10(1):7841**

44

152.

Perez ES, Medina MAG, Lomeli ML, González VT, Pérez JZV, Lavalle González

214

FJ et al. Association between serum uric acid and metabolic syndrome components in prepubertal obese children (Tanner Stage I) from Nuevo León, Mexico - a preliminary study. BMC Obes. 2017;4:25 153. Liang S, Zhang D, Qi J, Song X, Xue J.

Reduced peak stimulated growth hormone is associated with hyperuricemia in obese children and adolescents

71

. Sci Rep. 2018; 8, 7931 154.

de Miranda JA, Almeida GG, Martins RI, Cunha MB, Belo VA, dos Santos JE et al. The role of uric acid in the insulin resistance in children and adolescents with obesity]. Rev Paul Pediatr. 2015;33(4):431-6

84

155.

García OP, Ronquillo D, del Carmen Caamaño M, Martínez G, Camacho M, López

21

V, et al. Zinc, iron and vitamins A, C and e are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children. Nutrients. 2013;10;5(12):5012-30 156.

l'Allemand D, Schmidt S, Rousson V, Brabant G, Gasser T, Grüters A

83

. Associations between body mass, leptin, IGF-I and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche. Eur J Endocrinol.2002;146(4):537- 543 157.

Ricco RC, Ricco RG, Queluz MC, de Paula MTS, Atique PV, Custódio RJ et al. IGF-1R mRNA expression is increased in obese children. Growth Horm IGF Res 2018

26

;39:1-5 102 158.

Lewitt MS, Dent MS, Hall K. The Insulin-Like Growth Factor System in Obesity, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Med 2014;3(4):1561–1574

23

159. Liang S, Zhang D, Qi J, Song X, Xue J.

Reduced peak stimulated growth hormone is associated with hyperuricemia in obese children and adolescents

71

. Sci Rep 2018;8,7931 160.

Inzaghi E, Baldini Ferroli B, Fintini D, Grossi A, Nobili V, Cianfarani S. Insulin- Like Growth Factors and Metabolic Syndrome in Obese Children. Horm Res Paediatr 2017; 87(6):400-404

35

161.

Drogan D, Schulze MB, Boeing H, Pischon T. Original Contribution Insulin-Like

218

Growth Factor 1 and Insulin Like Growth Factor – Binding Protein 3 in Relation to the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Results the EPIC – Potsdam Study. Am J Epidemiol 2016;183(6):553-560 162.

Friedrich N, Thuesen B, Jørgensen T et al. The association between IGF-I and insulin resistance: a general population study in Danish adults. Diabetes Care 2012;35(4):768–773

130

163.

**Cediel G, Pacheco-Acosta J, CastiUo-Durdn C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. Arch Argent
Pediatr. 2018;116:e75-e81** 162

164.

**Pourshahidi L. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. Proc Nutr Soc.
2014;74(02):115-124** 1

165.

**Pereira-Santos M, Costa P, Assis A, Santos C, Santos D. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic
review and meta-analysis. Obes Rev. 2015;16(4):341-349** 1

166.

**Rodriguez-Rodriguez E, Aparicio A, Andres P, Ortega RM. Moderate vitamin D deficiency and
inflammation related markers in overweight/obese schoolchildren. Int J Vitam Nutr Res. 2014;84(1-2):98-
107** 1

167.

Chandler PD, Wang L, Zhang X, Sesso HD, Moorthy MV, Obi O et al. Effect of 1

vitamin D supplementation alone or with calcium on adiposity measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Rev. 2015;73(9):577-93 168.

Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. J Inflamm Res. 2014;7:69 122

-8 103 169.

Hirata M, Serizawa K, Aizawa K, Yogo K, Tashiro Y, Takeda S et al. 22

196

- Oxocalcitriol prevents progression of endothelial dysfunction through antioxidative effects in rats with type 2 diabetes and early-stage nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1166-74 170.

Salum E, Kals J, Kampus P, Salum T, Zilmer K, Aunapuu M et al. Vitamin D reduces deposition of advanced glycation end-products in the aortic wall and systemic oxidative stress in diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100:243

25

-9 171.

Tagliaferri S, Porri D, De Giuseppe R, Manuelli M, Alessio F, Cena H. The controversial role of vitamin D as an antioxidant: results from randomised controlled trials. *Nutr Res Rev.* 2019; 32(1):99-105

112

172.

Jamka M, Wozniewicz M, Jeszka J, Mardas M, Bogdanski P, Stelmach-Mardas M

1

. The effect of vitamin D supplementation on insulin and glucose metabolism in overweight and obese individuals: systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2015.p.516142 173.

Mohan B, Verma A, Singh K, Singh K, Sharma S, Bansal R

108

et al.

Prevalence of sustained hypertension and obesity among urban and rural adolescents: a school-based, cross-sectional study in North India. *BMJ Open.*2019 ;9: e027134

108

174.

Kuciene, R, Dulskiene V. Associations between body mass index, waist circumference, waist-to-height ratio, and high blood pressure among adolescents: a cross-sectional study. Sci Rep. 2019; 9 133

: 9493 175.

Pastucha D, Talafa V, Malincikova J, Cihalik C, Hyjanek J, Horakova D et al. Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood--a pilot study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010;154(1):77-81 104

176.

Kao KT, Abidi N, Ranasinha S, Brown J, Rodda C, McCallum Z et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. J Paediatr Child Health. 2015;51 74

(12):1207-13 177.

Banzato C, Maffeis C, Maines E, Cavarzere P, Gaudino R, Fava C et al. Hypovitaminosis D and nocturnal hypertension in obese children: an interesting link. J Hum Hypertens 2014; 28:360 125

–366 104 BIOGRAFIJA AUTORA Dr MARINA JAKŠIĆ, rođena je 1985. godine u Zadru, Republika Hrvatska. Osnovnu i srednju školu završila je u Baru, sa odličnim uspjehom, kao nosilac diplome Luča II. Medicinski fakultet u Podgorici, Univerziteta Crne Gore upisala je 2004. godine i diplomirala 2010. godine, stekavši zvanje doktora medicine. Od 2011.

godine do danas, zaposlena je na Medicinskom fakultetu u Podgorici kao stručni saradnik na predmetu 59
Patološka fiziologija i

laboratorijska medicina. Od 2012. godine bila je zaposlena u Centru za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog centra Crne Gore (KCCG), kao klinički ljekar za biohemiju, a od 2017. godine obavlja poslove ljekara na specijalizaciji iz oblasti kliničke biohemije za potrebe Instituta za bolesti djece KCCG. Postdiplomske studije na Medicinskom fakultetu u Podgorici upisala je 2010. godine i odbranila polazna istraživanja (ekvivalent magistarskim studijama) 2015. godine pod nazivom „Istraživanje stanja uhranjenosti (gojaznost i pothranjenost) kod djece školskog uzrasta u Podgorici – klinički, patofiziološki

i epidemiološki aspekti". Kao student osnovnih studija bila je primalac stipendije Opštine Bar kao i stipendije Republike Crne Gore u periodu od 2004.-2010. godine. Dobitnica je „ZAMTES“ nagrade, koju najboljim studentima Univerziteta Crne Gore dodjeljuje Zavod za međunarodnu naučnu, prosvjetno-kulturnu i tehničku saradnju, Vlade Crne Gore, 2009. godine. U okviru Centralno-evropskog programa za univerzitetsku razmjenu (CEEPUS), u svojstvu doktoranda, bila je na studijskom boravku na Transilvanija Univerzitetu u Brašovu, Rumunija, oktobra 2011. godine kao i na Medicinskom Univerzitetu u Varšavi, Poljska, jula 2013. godine. U periodu od 2012-2015. godine učestvovala je u naučno-istraživačkom crnogorskom projektu

pod nazivom „Istraživanje gojaznosti i siromaštva kod djece Crne Gore - klinički, patofiziološki, biohemijski i preventivni aspekti

58

“. U periodu od 2015-2016 godine učestvovala je u bilateralnom, naučno-istraživačkom, crnogorsko- hrvatskom projektu pod nazivom „Komparativna studija o uticaju siromaštva na pothranjenost, prehrambene i životne navike školske djece gradova Podgorice i Osijeka“. Autor je ili koautor više naučnih radova objavljenih u časopisima koji se nalaze u međunarodnim i domaćim bazama podataka. 105 106 J Pediatr Endocrinol Metab 2019; aop

Marina Jaksic*, Milica Martinovic, Najdana Gligorovic-Barhanovic, Aleksandar Vujacic, Dijana Djurovic
and **Mirjana Nedovic-Vukovic Association between inflammation, oxidative stress, vitamin D, copper and zinc with pre-obesity and obesity in school children from the city of Podgorica, Montenegro**

70

<https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0086> Received February 14, 2019; accepted July 16, 2019 Abstract Background: Childhood obesity is a serious health condition with increasing rates worldwide. The aim of this study was to investigate the association between inflammation, oxidative stress, vitamin D, copper and zinc in pre-obese and obese children compared to controls. Methods: The study involved 202 children aged 7–15 years (63.9% boys), randomly chosen from 10 elementary schools in Podgorica, Montenegro. Participants were divided into three groups according to their nutritional status (International Obesity Task Force [IOTF] criteria): normal-weight (42.1%), pre-obese (40.6%) and obese (17.3%). Serum biochemical analyses were performed (C-reactive protein [CRP], retinol-binding protein [RBP], total antioxidant status [TAS], total vitamin D [VD], copper and zinc). Results: Serum TAS and CRP concentrations were higher in pre-obese and obese children compared to controls ($p < 0.001$). Serum VD concentrations were lower in pre-obese and obese children compared to their normal-weight peers ($p = 0.027$ and $p = 0.054$, respectively). Copper, zinc and RBP concentrations did not differ significantly among the groups ($p > 0.05$). In pre-obese and obese children, a positive correlation was found between CRP and copper ($r = 0.305$, $p = 0.011$ and $r = 0.440$, $p = 0.013$, respectively), and TAS and RBP ($r = 0.528$, $p < 0.001$ and $r = 0.434$, $p = 0.015$, respectively). Standard regression analyses *Corresponding author: Marina Jaksic, MD, Institute for Children's Diseases, Department of Laboratory Diagnostics, Podgorica, Montenegro, E-mail: marinajaksic@ymail.com Milica Martinovic: Faculty of Medicine, Department for Pathophysiology and Laboratory Medicine, University of Montenegro, Podgorica, Montenegro Najdana Gligorovic-Barhanovic: Center for Laboratory Diagnostics, Clinical Center of Montenegro,

Podgorica, Montenegro Aleksandar Vujacic and Dijana Djurovic: Center for Human Ecology, Department of Sanitary Chemistry, Institute of Public Health, Podgorica, Montenegro Mirjana Nedovic-Vukovic: Center for Health System Development, Department of Health Statistics and Informatics, Institute of Public Health, Podgorica, Montenegro showed that CRP and TAS increase ($p < 0.001$) whereas VD decreases ($p = 0.011$) with the body mass index (BMI). Conclusions: We show that pre-obesity and obesity in childhood are positively associated with oxidative stress and inflammation, and inversely associated with VD status. Copper and zinc concentrations were not associated with excess fat in children. Keywords: inflammation; obesity; oligoelements; oxidative stress; vitamin D. Introduction Obesity is defined as an abnormal or excessive fat accumulation that presents a risk to health [1]. It is estimated that 20% of the world's adult population will be obese by 2030 [2]. A recent national study of childhood obesity in Montenegro showed that pre-obesity/obesity may be expected in one out of four Montenegrin school children; the prevalence has increased by 35% in the last 10 years [3]. Excess adipose tissue in children and adults is often accompanied by low-grade inflammation and oxidative stress [4]. Numerous studies have demonstrated an association between the body mass index (BMI) and large waist circumference (WC) with high concentrations of inflammation markers such as C-reactive protein (CRP) [5, 6] and proinflammatory adipokines such as retinol-binding protein (RBP) [7]. Inflammatory markers have been shown to stimulate vascular atherosclerotic lesions and may also affect metabolism by negatively influencing insulin sensitivity causing insulin resistance [6]. Furthermore, hypertrophic fat tissue generates reactive oxygen species which are an underlying cause of oxidative stress and additional proinflammatory cytokine release [8]. According to some authors, obesity is associated with reduced serum vitamin D concentrations. The possible explanation for this association might be increased storage and sequestration of vitamin D in enlarged adipose tissue [4, 9]. Vitamin D deficiency may contribute to the pathogenesis of obesity, metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes. Several in vitro studies have shown that vitamin D exerts an anti-inflammatory action on human adipocytes. Authenticated | marinajaksic@gmail.com author's copy Download Date | 8/27/19 8:29 PM 2 Jaksic et al.: Inflammation, oxidative stress, vitamin D, copper and zinc in obese school children by decreasing inflammatory cytokine expression [10]. The anti-inflammatory and anti-oxidative effects of vitamin D have been described in numerous studies [11, 12]. Copper and zinc protect against inflammation and oxidative stress, and the deficiency of these oligoelements might play an important role in the development of cardiometabolic complications of obesity [13]. Studies have also shown that an adequate adipose tissue zinc status is required for normal leptin synthesis and appetite regulation [14]. It is also involved in insulin storage and secretion, which implicates the role of this microelement deficiency in the development of type-2 diabetes mellitus [15]. Copper, similar to zinc, is a component of antioxidant enzymes such as Cu/Zn superoxide dismutase, which protects the body against the action of free radicals [16], but in certain conditions, copper can act as a pro-oxidant, which makes its biological role and significance more complex [17]. Some investigations suggest that copper deficiency may be associated with atherogenic dyslipidemia and hepatic steatosis. Furthermore, in rodent models, copper restriction leads to hypertension, elevated triglycerides and total cholesterol [18]. The objectives of this study were to: -- evaluate the difference in serum concentrations of biomarkers of inflammation and antioxidant defense in pre-obese and obese children, compared to their normal-weight peers; -- examine the correlation between the biomarkers of inflammation and antioxidant defense in pre-obese and obese children; and -- examine the relationship between children's BMI and the biomarkers of inflammation and antioxidant defense. Materials and methods The data used in this study were collected as a part of the national survey of school children obesity in Montenegro (2013–2015) entitled

the "Research on Obesity and Poverty of Children in Monte- negro – Clinical, Pathophysiological, Biochemical and Preventive Aspects". Details of data collection have been explained elsewhere [3]. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Montenegro (Decision No. 3399, dated 24 December 2013). The sample consisted of 202 children aged 7–15 years, 129 boys (63.9%) and 73 (36.1%) girls, randomly chosen from 10 elementary schools from Podgorica, Montenegro, within a representative national sample of children [3]. Informed consent was obtained from all children and their parents. The survey response rate was 100% (202 survey invitation letters delivered). Anthropometric measurements were obtained for the 202 randomly selected children. Children were weighed on a digital scale accurate to 0.1 kg (SECA, model SE 808, Hamburg, Germany). A stadiometer was used for body height measurements accurate to 0.5 cm (GIMA, code 27328, Gessate, Milan, Italy). BMI was calculated by using the formula: body weight in kilograms divided by the squared height in meters. WC was measured midway between the lowest border of the rib cage and the upper border of the iliac crest, at the end of normal expiration, using an un-stretched tape-meter, and the measurements were recorded to the nearest 0.1 cm. The waist-to-height ratio (WtHR) was calculated by dividing WC by height in cm. An Omron HEM 907 XL (Kyoto, Japan) oscillometric monitor was used for the measurement of blood pressure. The measurement was performed at school in the afternoon, in a quiet room, in a sitting position, after a rest of 5 min. Three measurements with a 1-min interval were performed using an appropriately sized cuff. Mean values of the systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were calculated. Prehypertension in children is defined as an average SBP and/or DBP that is in at least the 90th percentile, but less than the 95th percentile, for sex, age and height. Hypertension in children is defined as an average SBP and/or DBP that is greater than or equal to the 95th percentile for sex, age and height [19]. We formed three groups of children according to their nutritional status: (1) normal-weight (n = 85/42.1%); (2) pre-obese (82/40.6%); and (3) obese (n = 35/17.3%). Nutritional status was assessed according to the International Obesity Task Force (IOTF) criteria. IOTF provides BMI cut-points by age and sex for thinness, overweight and obesity for children and adolescents aged 2–18. The cut-points correspond to an adult BMI of 16.5 (thinness grade 1), BMI of 17 (thinness grade 2), BMI of 18.5 (thinness grade 3), BMI of 25 (pre-obese) or BMI of 30 (obesity) [20]. Pre-obese/obese children were diagnosed as having MS when they had any three or more of the five following criteria: WtHR ≥ 0.5 , fasting glycemia ≥ 5.5 mmol/L, triglycerides ≥ 1.7 mmol/L, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) < 0.90 mmol/L and presence of hypertension. WtHR values of 0.5 and higher point to central obesity which is associated with an increased risk of MS in children [21, 22]. Biochemical analyses Blood samples were taken in the morning at the departments within primary health care centers. Laboratory analyses were performed at the Center for Laboratory Diagnostics (Clinical Center of Montenegro and Primary Health Care Center in Podgorica). Serum CRP (mg/L) was measured in children's serum, we used an automated total antioxidant status (TAS) test (Randox, London, UK). The spectrophotometric measurement of TAS was performed using an Architect c4000 (Abbott, Chicago, IL, USA). An automated total vitamin D (VD) immunoassay was used for the determination of

both vitamin D2 (ergocalciferol) and vitamin D3 (cholecalciferol) in children's serum. Vitamin

249

D (nmol/L) was measured using immunochemistry (Roche Cobas 6000, Mannheim, Germany). Serum RBP (g/L) was measured using turbidimetry (Dade Behring BN II Nephelometer, Siemens, Marburg, Germany). Serum copper and zinc ($\mu\text{mol/L}$) were determined

by inductively coupled plasma-optical emission spectrometry (ICP-OES

154

) (Spectro Arcos, Kleve, Germany). Statistical analyses

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0
(IBM Corporation, Armonk, NY, USA). The Shapiro-Wilk test was

175

used for testing the normality of variable distribution. Analysis of variance (ANOVA) and the Kruskal-Wallis Authenticated | marinajaksic@gmail.com author's copy Download Date | 8/27/19 8:29 PM Jaksic et al.: Inflammation, oxidative stress, vitamin D, copper and zinc in obese school children 3 test were used for the assessment of differences between the three investigated groups. The

results are presented as means and standard deviations (SD) for normally distributed
variables **or medians and interquartile ranges**

80

for non-normally distributed variables. We used the least significant difference (LSD) and the Mann-Whitney test for post-hoc testing. Depending on

variable distribution, Pearson's or Spearman's correlation coefficients (r) were calculated to
evaluate **the correlations between**

161

oxidative and inflammatory biochemical parameters. The

chi-square (χ^2) test was used for categorical variables. Standard **linear regression** was
used for the

128

assessment of oxidative and inflammatory parameters depending on the BMI values.

A p-value <0.05 was considered as statistically significant. Results The three groups of 80

studied children were similar in age but significantly different concerning the anthropometrics (

$p < 0.01$). The characteristics of the studied children are shown in Table 242

1. Serum TAS and CRP concentrations were significantly higher in pre-obese and obese children compared to controls ($p < 0.001$). Serum vitamin D concentration was

lower in pre-obese and obese children compared to normal-weight children 88

($p = 0.027$ and $p = 0.054$, respectively). However, the difference in vitamin D concentration between obese and normal-weight children was only borderline significant ($p = 0.054$). Serum copper, zinc and RBP concentrations

did not differ significantly among the groups ($p > 0.05$) 170

(Table 2). In pre-obese children, a weak positive correlation was found between CRP and copper (

$r = 0.305$, $p = 0.011$), and a moderate positive correlation was found between TAS and RBP ($r = 0.528$, $p < 0.001$) (Table 190

3). In obese children, a moderate positive

correlation was found between copper and CRP ($r = 0.440$, $p = 0.013$), and TAS and RBP ($r = 0.434$, $p = 0.015$), while a moderate 207

.015), while a moderate

negative correlation was found between copper and RBP ($r = -0.423$, $p = 0.015$) 238

.02) (Table 4). Standard linear regression was used to evaluate the prediction of the value of inflammatory and antioxidative defense markers, depending on children's BMI. Serum levels of CRP and TAS increased ($p < 0.001$), VD decreased ($p = 0.011$) and RBP slightly changed ($p = 0.001$) with increasing BMI. BMI explains the 9.4% variability of CRP, but if adjusted with copper, this percent increased to 17.6%. BMI also explains the 3.7% and 24.2% variability of vitamin D and antioxidant status without adjustment, respectively. The adjusted model with TAS and triglycerides explains almost 30% the variability of the antioxidant status. Serum values of copper and zinc do not depend on BMI (Table 5). Table 1: Characteristics of the studied children. Normal-weight (n = 85) Pre-obese (n = 82) Obese (n = 35) p-Value Age, yearsa Body weight, kgb,c Body height, cma BMI, kg/m²b,c WC, cmb,c 10.82 ± 1.62 30.15 [25.65–53.22] 137.68 ± 10.38 16.3 [14.97–17.10] 57.25 [54.00–61.00] 11.05 ± 1.45 42.60 [35.00–51.50] 143.62 ± 11.59d 20.70 [19.50–22.80] 69.00 [64.00–76.00] 10.83 ± 1.67 50.00 [42.30–62.50] 144.89 ± 11.59d 24.10 [22.50–27.60] 78.00 [69.00–86.00] 0.607 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 aData

are presented as mean value and standard deviation ; bData are presented as median value 171 and

interquartile ranges; cp < 0.001. There was difference between all groups (Mann-Whitney U test); dp < 0.001 vs. normal weight (LSD post-hoc test). BMI, body mass index; LSD, least significant difference; WC, waist circumference. Table 2: Biochemical parameters in normal-weight, pre-obese and obese children. Normal-weight (n = 85) Pre-obese (n = 82) Obese (n = 35) p-Value TASa,c 1.50 ± 0.14 CRPb,c 0.30 [0.16–0.42] VDb 77.20 [67.70–95.10] RBPb 0.026 [0.020–0.029] Coppera 18.19 ± 3.17 Zincb 13.00 [12.10–14.35] 1.60 ± 0.12 0.59 [0.26–1.43] 70.10 [56.00–86.60]d 0.026 [0.022–0.031] 18.83 ± 2.96 13.05 [11.42–14.42] 1.70 ± 0.11 1.03 [0.46–3.07] 69.65 [59.30–85.87] 0.028 [0.025–0.031] 18.16 ± 3.27 13.30 [11.90–13.80] <0.001 <0.001 0.046 0.157 0.367 0.651 aData

are presented as mean value and standard deviation ; bData are presented as median value 171 and

interquartile ranges; cp < 0.001. There was difference between all groups (LSD post-hoc test for TAS and Mann-Whitney for CRP); dp = 0.027 vs. normal weight. CRP, C-reactive protein; LSD, least significant difference; RBP, retinol-binding protein; TAS, total antioxidant status; VD, total vitamin D. Authenticated | marinajaksic@gmail.com author's copy Download Date | 8/27/19 8:29 PM 4 Jaksic et al.: Inflammation, oxidative stress, vitamin D, copper and zinc in obese school children Table 3: Correlation between inflammatory and antioxidative defense markers in pre-obese children. Pre-obese CRP VD RBP

r p-Value r p-Value r p-Value TAS 0 247

.110 Copper 0.305 Zinc -0.065 0.344 0.200 0.011 0.102 0.598 -0.165 0.086 0.528 0.412 -0.216 0.182 0.047 0.000 0.104 0.726 CRP, C-reactive protein; RBP, retinol-binding protein; TAS, total antioxidant status; VD, total vitamin D. Table 4: Correlation between inflammatory and antioxidative defense markers in obese children. Obese CRP VD RBP

rprprp	TAS	0	.112	0	.541	-	0	.172	0	.347	0	.434	0	.015	Copper	0	.440	64	
0	.013	0	.133	0	.477	-	0	.423	0	.020	Zinc	0	.186	0	.316	-	0	.101	0
.588	-	0	.011	0															

.954 CRP, C-reactive protein; RBP, retinol-binding protein; TAS, total antioxidant status; VD, total vitamin D. Hyperglycemia was found more in obese children than in controls (p = 0.007). HDL-c

did not significantly **differ between the** three **groups (p = 0** .216). **The** concentration **of** triglycerides was higher **in** 236

the pre-obese (14.6%) and obese (8.6%) groups compared to normal-weight children (0.0%). There was no significant difference in triglyceride concentrations between the pre-obese and obese group of children. Hypertension was more present in obese children (54.3%) compared to controls (25.9%, p = 0.003) and the pre-obese group (31.1%, p = 0.020). There was no difference in the presence of hypertension between normal-weight and pre-obese children (p = 0.477). MS was present in 11.4% of obese, 9.8% of pre-obese and 0% of normal-weight children (p < 0.001) (Table 6). Discussion This study evaluated the inflammation and the antioxidative defense-related biomarkers, as the response induced by oxidative stress, in pre-obese and obese children in Montenegro. In our report, the value of the serum pro-inflammatory marker CRP was higher in obese and pre-obese children compared to their normal-weight peers. A similar elevation of inflammatory markers in obese children was found by Luciardi et al. [23] indicating that the excess fat is strongly associated with low-grade inflammation in white adipose tissue, caused by lipid accumulation in adipocytes, which stimulates the liver to produce systemic proinflammatory markers such as CRP [24]. Additionally, in pre-obese and obese children, CRP was positively related to copper. A significant elevation of serum copper followed by the increase in inflammatory markers and serum zinc decrease were also found in obese children in an Egyptian study, but the exact mechanism of these actions is still unknown [25]. In our report, serum TAS was

higher in pre- **obese and obese** children **in comparison to controls. A** number **of** 229

authors found lower total antioxidant capacity in obese prepubescent children [26, 27]. Some studies showed that TAS was raised in visceral obesity showing a positive relation with a number of Table 5: Unadjusted and adjusted regression coefficients for BMI impact on inflammatory and antioxidative defense markers. Adjusted modela Effect of BMI – linear

standard regression β [95% CI] r^2 p-Value CRP Unadjusted, n = 196 Copper, n = 176 VD TAS Unadjusted, n = 172 Unadjusted, n = 147 RBP, n = 147 RBP Unadjusted, n = 183 TAS, n = 145 Triglycerides, n = 147 TAS + triglycerides, n = 145 Copper Zinc Unadjusted, n = 176 Unadjusted, n = 176 0.162 [0.090–0.230] 0.167 [0.096–0.238] –1.119 [–1.984 to –0.255] 0.018 [0.014–0.023] 0.011 [0.007–0.015] 0.000 [0.000–0.001] 0.000 [0.000–0.001] 0.000 [0.000–0.001] 0.000 [0.000–0.001] –0.017 [–0.136–0.101] –0.048 [–0.126–0.029] 0.094 0.176 0.037 0.242 0.363 0.070 0.237 0.161 0.294 <0.001 <0.001 0.011 <0.001 <0.001 <0.001 0.771 0.221 aModel was adjusted only for variables which showed correlation coefficient above 0.3 and did not correlate with BMI above 0.7. β , regression coefficient;

BMI, body mass index; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein

228

; n, number of observations units included in regression; RBP, retinol-binding protein; TAS, total antioxidant status; VD, total vitamin D. Authenticated | marinajaksic@ymail.com author's copy Download Date | 8/27/19 8:29 PM Jaksic et al.: Inflammation, oxidative stress, vitamin D, copper and zinc in obese school children 5 Table 6: Metabolic syndrome criteria in normal-weight, pre-obese and obese children. MS criteria Normal-weight Pre-obese Obese (n = 35) p-Value between (n = 85) (n = 82) all groups Glycemia > 5.5 11 [12.9%] 20 [24.4%] 12 [34.3%]a 0.023 HDL-c < 0.9 1 [1.2%] 5 [6.1%] 1 [2.9%] 0.216 Triglycerides 0 [0.0%] 12 [14.6%]b 3 [8.6%]c 0.001 Hypertension 21 [25.9%] 23 [31.1%] 19 [54.3%]d,e 0.011 WtHRf 1 [1.2%] 29 [36.7%] 27 [77.1%] <0.001 MS presentf 0 [0.0%] 8 [9.8%] 4 [11.4%] <0.001 ap = 0.007 vs. normal weight; bp < 0.001 vs. normal weight; cp = 0.006 vs. normal weight; dp = 0.003 vs. normal weight; ep = 0.020 vs. pre-obese; fThere was difference between all groups. HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; MS, metabolic syndrome; WtHR, waist-to-height ratio. metabolic risk factors [28]. This may be explained by the stronger activation of antioxidant mechanisms in order to balance oxidation in obese subjects [8]. In addition to this, a significant positive correlation was observed between TAS and RBP in pre-obese and obese subjects. The proinflammatory adipokine RBP has an impact on the development of β -cell dysfunction and insulin resistance, which are markedly associated with oxidative stress [29]. It may also be viewed as an independent marker of many adiposity-related co-morbidity risk factors in children, such as dyslipidemia, abdominal obesity or hypertension [30]. Still, in our study, values of RBP did not significantly differ among the investigated groups. We observed a decrease in VD in pre-obese and obese compared to normal-weight children, which is concordant with studies reporting a reverse association between vitamin D serum concentration and adiposity [9]. Some researchers found that low serum vitamin D was significantly associated with increased inflammatory markers in obese children [31]. However, the associations between serum vitamin D concentrations and biomarkers of inflammation were rarely reported in large-scale cross-sectional studies in school-aged children [11]. Our results are not an exception in that sense. Reports also suggest that vitamin D has both anti-inflammatory [32] and antioxidant activity [33, 34], but the recent review on vitamin D was controversial about the ability of vitamin D to prevent or reduce oxidative stress [35]. We found no statistically significant difference in the values of copper and zinc between normal-weight, pre-obese and obese children. In several studies which examined serum oligoelements in obese children, copper concentrations were higher in obese compared to normal-weight children, whereas serum zinc concentrations were lower compared to non-obese controls [13]. These findings indicate the antioxidant role of copper in fat-stimulated oxidative stress [36]. MS is among the most common comorbidities associated

with obesity [37]. In our study, high prevalence of MS was recorded in pre-obese and obese children. Numerous other studies have been reporting the increase of the prevalence of MS worldwide, mainly due to the escalating global epidemic of obesity. It is important to mention that some of the underlying causes of obesity and MS may also include poor lifestyle choices such as low physical activity, sedentary behavior and poor dietary factors. As a final result, the risk of MS greatly increases during adulthood for those children exposed to cardiometabolic risk factors in their early lives [37].

Conclusions We show that inflammation and accentuated antioxidative defense, as a result of increased oxidative stress, are positively associated with pre-obesity and obesity in childhood, representing a pathological basis of obesity-related diseases in children. Our study also determined an inverse association between vitamin D status and excess adiposity in children. Serum copper was associated with inflammation markers in both pre-obese and obese subjects. Zinc nutritional status in pre-obese and obese individuals was not altered. The worrying presence of MS, which is known to contribute to the onset of cardiovascular diseases even in childhood, was found in a significant number of pre-obese and obese children. Further investigations are needed to clarify the complex association between inflammation, oxidative stress and biomarkers such as copper, zinc and vitamin D in pre-obese/obese children. It is important to ensure the clinical and laboratory follow-up of pre-obese and obese children in order to prevent these subjects from developing cardiometabolic complications as a result of the long-term presence of excess adiposity.

Authenticated | marinajaksic@gmail.com author's copy Download Date | 8/27/19 8:29 PM 6 Jaksic et al.: Inflammation, oxidative stress, vitamin D, copper and zinc in obese school children

Acknowledgments: The authors declare no conflicts of interest.

Author contributions: All the authors have accepted responsibility for the entire content of this submitted manuscript and approved submission. **Research funding** : The study was financially supported by the Montenegrin Ministry of Science

2

, Contract No. 1366/2012.

Employment or leadership: None declared. **Honorarium:** None declared. **Competing interests:** The funding organization(s) played no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the report for publication. **References** 1. World Health Organization. Obesity and

5

overweight. [https:// www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and -over- weight.](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight) Accessed

110

Nov 2018. 2.

Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes 2008;32:1431–7 137

. 3.

Martinovic M, Belojevic G, Evans GW, Lausevic D, Asanin B, et al. Prevalence of and contributing factors for overweight and obesity among Montenegrin schoolchildren. Eur J Public Health 2015;25 24

:833–9. 4.

Bikle DD. Extraskeletal actions of vitamin D. Ann N Y Acad Sci 2016;1376:29–52 28

. 5.

Cura-Esquivel I, Cordero-Pérez P, Torres-González L, Muñoz-Espinosa LE. Acute phase markers in obese children and adolescents with metabolic disorders. Arch Argent Pediatr 2018;116 10

:275–9. 6.

Stolzman S, Bement MH. Inflammatory markers in pediatric obesity: health and physical activity implications. Infant Child Adolesc Nutr 2012;4:297–302 165

. 7.

Aeberli I, Biebinger R, Lehmann R, L'allemand D, Spinass GA, et al. Serum retinol-binding protein 4 concentration and its ratio to serum retinol are associated with obesity and metabolic syndrome components in children. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4359–65 97

. 8.

Kilic E, Özer ÖF, Ereğ Toprak A, Erman H, Torun E, et al. Oxidative stress status in childhood obesity: a potential risk predictor. Med Sci Monit 19

2016;22:3673–9. 9.

Cediel G, Pacheco-Acosta J, CastiUo-Durdn C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. Arch Argent Pediatr 2018;116:e75–81 167

. 10.

Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, Bertocchini L, Baroni MG, et al 215

. Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2017;23:3407–17. 11.

Zhang HQ, Teng JH, Li Y, Li XX, He YH, et al. Vitamin D status and its association with adiposity and oxidative stress in schoolchildren. Nutrition 2014;30:1040–4 3

. 12. Paes-Silva RP, Gadelha PC, Lemos MC, Castro CM, Arruda IK, et al. Adiposity, inflammation and fat-soluble vitamins in adolescents. J Pediatr (Rio J) 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.05.008>. 13.

Azab SF, Saleh SH, Elsaeed WF, Elshafie MA, Sherief LM, et al. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. Ital J Pediatr 2014;40:20 141

. 14.

Baltaci AK, Mogulkoc R. Leptin and zinc relation: in regulation of food intake and immunity. Indian J Endocr Metab 2012;16(Suppl 3):S611 50

–6. 15.

Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is

50

associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism, and consequently with atherosclerosis, and metabolic syndrome. *J Physiol Sci* 2018;68:19–31. 16. Salem AH, Entsar AS, Ashraf AE, Zeinab RA. Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Adv Med Sci* 2015;60:179–85. 17.

Osredkar J, Sustar N. Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance. J

119

Clinic Toxicol 2011;S3:001

. 18.

Feldman A, Aigner E, Weghuber D, Paulmichl K. The potential role of iron and copper in pediatric obesity

76

and nonalcoholic fatty liver disease. Biomed Res Int 2015;2015:287401

. 19.

U.S. Department of Health and Human Services. The Fourth

160

Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hypertension in Children and Adolescents. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Publication No. 05-5267, 2005.

20. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 2012;7:284 –94. 21

149

Ochoa Sangrador C, Ochoa-Brezmes J. Waist-to-height ratio as a risk marker for metabolic syndrome in childhood. A meta-analysis. *Pediatr Obes*

152

2018;13:421–32. 22.

Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents – criteria for diagnosis. Diabetol Metab Syndr 2009;1:20 181

. 23. Luciardí MC, Carrizo TR, Díaz EI, Áleman MN, Bazán MC, et al. Proinflammatory state in obese children. Rev Chil Pediatr 2018;89:346–51. 24.

Todendi PF, Possuelo LG, Klinger EI, Reuter CP, Burgos MS, et al

7

. Low-grade inflammation markers in children and adolescents: influence of anthropometric characteristics and CRP and IL6 polymorphisms. Cytokine 2016;88:177–83. 25.

Habib SA, Saad EA, Elsharkawy AA, Attia ZR. Pro-inflammatory

61

adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. Adv Med Sci 2015;60:179–85. 26.

Rowicka G, Dyląg H, Ambroszkiewicz J, Riahi A, Weker H, et al. **Total oxidant and antioxidant status in prepubertal children with obesity. Oxid Med Cell Longev 2017;2017** 45

:5621989. 27. Vehapoglu A, Turkmen S, Goknar N, Özer OF. Reduced antioxidant capacity and increased subclinical inflammation markers in prepubescent, obese children and their relationship with nutritional markers and metabolic parameters. Redox Rep 2016;21:271–80. 28.

Kwak HK, Yoon S. Relation of serum total antioxidant status with metabolic risk factors in Korean adults. Nutr Res Pract 2007;1:335–40

89

. Authenticated | marinajaksic@gmail.com author's copy Download Date | 8/27/19 8:29 PM 7 Jaksic et al.: Inflammation, oxidative stress, vitamin D, copper and zinc in obese school children 29.

Park K, Gross M, Lee DH, Holvoet P, Himes JH, et al

142

. Oxidative stress and insulin resistance: the coronary artery risk development in young adults study. *Diabetes Care* 2009;32:1302–7. 30.

Conroy R, Espinal Y, Fennoy I, Accacha S, Boucher-Berry C, et al

211

. Retinol binding protein 4 is associated with adiposity-related co-morbidity risk factors in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:913–9. 31. Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Andrés P, Ortega RM. Moderate vitamin D deficiency and inflammation related markers in overweight/obese schoolchildren. *Int J Vitam Nutr Res* 2014;84:98–107. 32.

Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res* 2014;7:69–87

122

. 33.

Hirata M, Serizawa K, Aizawa K, Yogo K, Tashiro Y, et al. 22-Oxacalcitriol prevents progression of endothelial dysfunction

34

through antioxidative effects in rats with type 2 diabetes and early-stage nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1166–74. 34.

Salum E, Kals J, Kampus P, Salum T, Zilmer K, et al. Vitamin D

25

reduces deposition of advanced glycation end-products in the aortic wall and systemic oxidative stress in diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;100:243–9. 35.

Tagliaferri S, Porri D, De Giuseppe R, Manuelli M, Alessio F

46

, et al. The controversial role of vitamin D as an antioxidant: results from randomised controlled trials. *Nutr Res Rev* 2018;17:1–7. 36.

Fan Y, Zhang C, Bu J. Relationship between selected serum metallic elements and obesity in children and adolescent in the U.S. Nutrients 2017;9 50

:104. 37.

Wu YE, Zhang CL, Zhen Q. Metabolic syndrome in children (Review). Exp Ther Med 2016;12:2390-4 178
 . Authenticated | marinajaksic@gmail.com author's copy Download Date | 8/27/19 8:29 PM J

Pediatr Endocrinol Metab 2021; aop

Marina Jaksic*, Milica Martinovic, Najdana Gligorovic-Barhanovic, Tanja Antunovic and Mirjana Nedovic-Vukovic 223

Relationship between insulin-like growth factor-1, insulin resistance and metabolic profile with pre-obesity and obesity in children 67

[https://doi.org/10.1515 /jpem- 2020 -0447](https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0447) Received July 27, 2020; accepted November 25, 2020; published online 4

February 23, 2021 Abstract Objectives: Childhood obesity is a serious medical condition with alarmingly high rates worldwide. There is controversy regarding

the relationship between insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and 232

pediatric obesity. We investigated the relationship between IGF-

1, insulin resistance and metabolic profile with childhood pre-obesity/obesity 67

. Methods: The study involved 201 children aged 7–15 years, divided in three groups according to their nutritional status (International Obesity Task Force criteria): normal-weight (n=84), pre-obese (n=82), obese (n=35). Laboratory IGF-1, insulin, fasting blood glucose (FBG), lipid profile, alanine- aminotransferase (ALT), uric acid (UA), anthropometric and body composition parameters were analyzed. Body mass index and IGF-1 standard deviation score (SDS),

waist-to- height ratio (WtHR) and Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

124

(HOMA-IR) score were calculated. Results: Pre-obese/obese children had significantly higher IGF-1 SDS, FBG, insulin, HOMA-IR, UA, ALT, triglycerides, and lower high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c); obese group had higher WtHR

and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) compared to controls (p<0.05

226

). In obese group, IGF-1 SDS was positively correlated with fat free/ muscle mass, total body water (p<0.05) and negatively

*Corresponding author: Marina Jaksic, MD, Center for Laboratory Diagnostics, Clinical Center of Montenegro, Institute for Children's Diseases, Ljubljanska bb, 81000, Podgorica, Montenegro, E-mail: marinajaksic@ymail.com Milica Martinovic, Department of Pathophysiology and Laboratory Medicine, University of Montenegro, Faculty of Medicine, Podgorica, Montenegro Najdana Gligorovic-Barhanovic and Tanja Antunovic, Center for Laboratory Diagnostics, Clinical Center of Montenegro,

Podgorica, Montenegro Mirjana Nedovic-Vukovic, Institute for Public Health of Montenegro, Center for Health System Development, Department for Health Statistics and Informatics, Podgorica, Montenegro

148

correlated with LDL-c (p<0.05). In pre-obese/obese HOMA-IR and insulin were positively correlated with age, total body fat (TBF) (

p<0.05) and negatively correlated with HDL -c (pre-obese) (p<0.05

231

). Multivariate ordinal logistic regression analyses showed that IGF-1 SDS (

OR=1 .94; 95% CI: 1.21–3 .11), TBF (OR =1.37; 95%CI: 1

234

.21–1.54) were predictors of nutritional status ($p < 0.001$). FBG (OR=42.39; 95%CI: 2.31–77.2) and UA (OR=1.03; 95%CI: 1.01–1.05) were predictors of IR ($p < 0.001$).

Conclusions: IGF-1 SDS and TBF were predictors of nutritional status. Further studies are required to clarify the role of IGF-1 in pathophysiology of obesity and its comorbidities

67

. Keywords: childhood obesity;

insulin-like growth factor-1; insulin resistance; metabolic profile . Introduction **Obesity**

67

is recognized as a chronic non-communicable disease with global rise and serious health consequences in both children and adults. A wide spectrum of obesity-induced metabolic disorders contributes to increased cardiovascular, cancer and other health risks in untreated obese patients [1–3]. Abnormal

insulin-like growth hormone- 1 (IGF-1) levels have been suggested to

78

play a significant role in obesity [4]. It is hypothesized that obesity-

mediated alterations in the growth hormone (GH)/IGF -1 axis in childhood may play a causative role in the pathogenesis of many of the obesity- related comorbidities

77

[5]. Despite the intense scientific efforts toward better understanding the pathophysiology of obesity, there was little related research on the relationship between metabolic obesity profile, insulin resistance and IGF-1 serum concentration in children. Therefore, the identification of obesity-related serum biomarkers is one of the crucial interests in the clarification of the pathophysiology of obesity and obesity-associated cardiometabolic complications [6]. In this regard, some authors even propose IGF-1 as a potential marker for the over-nutritional state in children, although the results of studies on this topic are very heterogeneous [3, 4]. 2 Jaksic et al.: IGF-1, insulin resistance and obesity-related metabolic parameters Although it is best known for its growth-promoting effects, a number of growth-unrelated actions have been recently linked to IGF-1 [4]. IGF-1 is a peptide hormone with a structural homology with insulin, causing the hypoglycemic response in healthy individuals as well as the uptake of free fatty acids into adipocytes and other tissues [7, 8]. Current evidence show that IGF-1 serum concentration might be altered in obesity and also related to impaired metabolic profile including dysregulated lipid and glucose homeostasis and insulin resistance. However, the exact association of these obesity-caused metabolic alterations and IGF-1 concentrations remains insufficiently clear [4]. Obesity is strongly linked with insulin resistance, which

is defined as the decreased tissue response to insulin-mediated cellular action [9]. Among physiological conditions, puberty may also be responsible for insulin resistance itself [10]. In order to assess insulin resistance in pre-obese and obese children, the

calculation of Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR

102

) is usually recommended, although there are no studies defining cut-off levels for HOMA-IR in children yet [11]. Some reports show that IGF-1 levels increase with adiposity, which could be attributed to hyperinsulinemia in obese subjects, since insulin promotes the hepatic synthesis and biological activity of IGF-1 through its lowering effects on IGF-binding proteins [12]. IGF-1 may contribute to the development of obesity due to its role in cell proliferation and apoptosis inhibition, which is also suggested as a link between obesity and cancerogenesis by some authors [2, 13]. It is also hypothesized that high IGF-1 concentrations in infancy could be associated with later obesity [14], but due to complex interactions between diet, growth and IGF axis in infancy and childhood, the exact mechanism of these interactions remains unclear. Contrary to this evidence, numerous reports found that a number of traditional cardiovascular disease risk factors including obesity, dyslipidemia, insulin resistance, elevated C-reactive protein and hypertension have been associated with low serum IGF-1 levels, though mostly in adults [15–17]. Multiple studies show that central or abdominal obesity is an independent marker of obesity-related cardiometabolic diseases. Waist measurement

corrected for height (WtHR) is **recommended as a surrogate marker of central obesity** more **than**

216

waist circumference measurement alone [13]. The serum activity of alanine aminotransferase (ALT) is another well recognized insulin resistance and cardiometabolic risk biomarker, which may predict the later development of type 2 diabetes [3, 18]. A number of evidence suggest that high uric acid (UA) concentration might be positively associated with many

obesity-related diseases **such as** metabolic syndrome, **type 2 diabetes**, insulin resistance, **dyslipidemia** **and cardiovascular diseases**

244

[19–21]. Methods

The study was approved by Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of

142

Montenegro (Decision No. 3399, 24th of December, 2013). The study included 115 pre-obese and obese school children aged 7–15 years, and 84 normal-weight subjects. The sample was randomly chosen from 10 elementary schools from the Capital of Montenegro, Podgorica, within a representative national sample of children [22].

Informed consent was obtained from all individuals included in this study

4

. We formed three groups of children according to their nutritional status: 1. Normal weight (n=84/41.8%); 2. Pre-obese (n=82/40.8%); 3. Obese (n=35/17.4%). We assessed the children's nutritional status using the anthropometric criteria of the International Obesity Task Force (IOTF) [23]. Anthropometric measurements were performed in schools. Body height was measured using the stadiometer (Gima 27,328, Gessate, Milan, Italy) with an accuracy of 0.

1 cm. Body weight was measured on barefoot children in light clothes using the digital scale (SECA

24

, model SE 808, Hamburg, Germany) with an accuracy of 0.

1 kg. Body mass index (BMI) was calculated by dividing body weight in kilograms by the squared height in meters . SDS BMI was

24

calculated according to the LMS system according to the formula $((\text{BMI}/M)^{L-1})/(L \cdot S)$ using length/ height for age for boys and girls available on the World Health Organization website https://www.who.int/childgrowth/standards/height_for_age/en/. SDS IGF-1 was calculated using a calculator available at <https://www.esoterix.com/endocrinology-services/endocrinology-tools/calculator-igf1>. Waist circumference was measured by a measuring track on a

midway between the lower edge of the rib cage and the upper edge of the iliac bone

24

, with an accuracy of 0.1 cm. Waist to height ratio (WtHR) was calculated by dividing waist circumference with height in cm. WtHR values of 0.5 and higher point to central obesity, which is associated with an increased risk of cardiometabolic complications in children [24]. Pubertal stage according to the definition of Marshall and Tanner was determined by well-trained physicians. Pubertal developmental stage of boys and girls was categorized into two groups: prepubertal (Tanner stage I) and pubertal (Tanner stage II; II, IV and V) [25]. Body composition (total body fat-TBF [kg], muscle mass-MM [

kg], fat free mass-FFM [kg] total body water-TBW [kg]

120

)] were assessed by using the bioelectric impedance device Tanita BC – 418, Tokyo, Japan. Biochemical tests were performed on blood samples collected from the antecubital vein after overnight fasting (>10 h). Serum samples were kept at –80 °C until analyzed. IGF-1 (ng/mL) and fasting insulin (mU/L) concentrations were determined by immunometric assay (Roche Cobas 6000, Mannheim, Germany) with intra- and inter- assay coefficient of variations for IGF-1 less than 8%. HOMA-IR was calculated

according to the formula : glucose (**mmol/L**) × fasting insulin (mU/L)/ **22.5**

49

. Insulin resistance was defined as HOMA-IR ≥ 3.4 [26]. Measurements of fasting blood glucose (FBG) (mmol/L), uric acid (μmol/L), ALT activity (U/L) and lipid profile expressed in mmol/L

triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) were

179

3 Jaksic et al.: IGF-1, insulin resistance and obesity-related metabolic parameters tested by biochemical autoanalyzer (Roche Cobas 6000, Mannheim, Germany). The performance of all the assays was monitored using internal quality control. Statistical analyses IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 was used for statistical analyses. First we tested normality of variable's distribution using several tests. The Shapiro–Wilk test was decisive. Kruskal Wallis and Mann Whitney were used for the assessment of differences between investigated groups. Depending on

variable distribution, Pearson's or Spearman correlation coefficients (r) were calculated **to** evaluate correlations **between**

161

laboratory parameters. Ordinal logistic regression was used to evaluate the predictive factors for nutritional status. Binary logistic regression was used to evaluate the prediction of insulin resistance depending on investigated parameters.

p-Value <0.05 was considered **as statistically significant. The** major goal **of** this **study** was to examine **the**

98

association between IGF-1, metabolic profile and insulin resistance with pre-obesity and obesity in children aged 7–15 years. Results In our sample, both pre-obese and obese children had significantly higher IGF-1 SDS, insulin, HOMA-IR, fasting blood glucose, uric acid, triglycerides, ALT levels and all body composition parameters, while obese group had higher WtHR and LDL-c compared to their normal weight peers ($p<0.05$). HDL-c was significantly lower in pre-obese and obese compared to controls ($p<0.05$). Total cholesterol concentrations did not differ significantly among the groups ($p=0.210$) (Table 1). BMI SDS, fasting blood glucose, insulin, uric acid, ALT, and all body composition parameters were significantly higher in children with insulin resistance ($\text{HOMA-IR}\geq 3.4$, $n=24$), while HDL-c was significantly lower than in children without insulin resistance ($\text{HOMA-IR}<3.4$, $n=79$) ($p<0.05$). Almost all investigated children with insulin resistance (95.8%) were in some of the stages of puberty (Table 2). Girls had more total body fat than boys ($p=0.010$), however boys had more elevated ALT levels than girls ($p=0.036$). Other gender-based differences in metabolic profile of the investigated children were not found (Table 3). In pre-obese children, HOMA-IR and insulin were positively correlated with age (

$r=0.421$, $p<0.05$; $r=0.428$, $p<0.05$), FBG ($r=0.469$, $p<0.05$; $r=0.387$, $p<0.05$), 68
total body fat ($r=0.462$, $p<0.05$)

;

$r=0.419$, $p<0.05$), and negatively correlated with HDL-c ($r=-0.313$, $p<0.05$; $r=-0.328$, $p<0.05$) 183

.05). Insulin but not HOMA-IR was positively correlated with uric acid ($r=0.327$, $p<0.05$) in pre-obese children. Total cholesterol was positively

correlated with LDL-c ($r=0.831$, $p<0.05$), HDL-c ($r=0.259$, $p<0.05$), FBG ($r=0.286$, $p<0.05$) and ALT ($r=0.230$, $p<0.05$) 78

.05). HDL-c was inversely Table ?: Sample characteristics and metabolic profile of the children stratified by nutritional status. Normal weight, ?? [??.%] Pre-obese, ?? [??.%] Obese, ?? [??.%] p-Value n Median [IRa] n Median [IR] n Median [IR] Age, years BMIb, kg/m? SDS BMIb WtHR

FBG, mmol/L TC, mmol/L HDL-c, mmol/L LDL-c, mmol/L TG, mmol/L

30

ALTb, U/L IGF-?, ng/mL SDS IGF-? Insulin, mU/L UAb, μmol/L HOMA-IR TBFb, kg FFMb, kg MMb, kg TBWb, kg Without pubertal development With pubertal development ?? ?? ? [??-??] ?? ?? ? [??-???] ?? -? ?? [-? ??]

to ? ?? ? [?.-?.?) ?? ?? [?.?-?.?)d ?? ?? [?.?-?.?) ?? ?? [?.?-?.?) ?? ?? ? 243
[?.?-?.?)d ?? ?? ? [??-??] ?? ???.? [???.?-???.?)d ?? -?.?? [-?.?? to ? ?? ? [?.?-?.?)d ?? ???
[???.?-???.?) ?? ?? ? [?.?-?.?)d ?? ?? [?.?-?.?) ?? ?? ? [???.?-???.?) ?? ?? ? [???.?-???.?) ?? [??.%] ??
[??.%] ?? ?? [??-??] ?? ?? ? [???.?-???.?) ?? ?? ? [?.?-?.?) ?? ?? ? [?.?-?.?) ?? ?? ? [?.?-?.?) ?? ?? ?
[?.?-?.?) ?? ?? ? [?.?-?.?) ?? ?? ? [?.?-?.?) ?? ?? [??-??] ?? ???.? [???.?-???.?) ?? ?? ? [-?.?? to ? ?? ? ?? ?? ?
[?.?-???) ?? ???.? [???.?-???.?) ?? ?? [?.?-?.?) ?? ?? ? [???.?-???.?) ?? ?? ? [???.?-???) ?? ?? ? [???.?-???) ?? ?? ?
[???.?-???.?) ?? [??.%] ?? [??.%] ?? ?? [-??] ?? ?? ? [???.?-???.?) ?? ?? ? [?.?-?.?) ?? ?? ? [?.?-?.?) ?? ?? ?
[?.?-?.?) ?? ?? ? [?.?-?.?) ?? ?? ? [?.?-?.?)c ?? ?? ? [?.?-?.?) ?? ?? [??-??] ?? ???.? [???.?-???.?) ?? ?? ? [-?.?? to

?.??) ?? ?? ? [?.?-???) ?? ???.? [??-???.?) ?? ?? [?.?-?.?) ?? ?? ? [???.?-???.?) ?? ?? ? [???.?-???) ?? ?? ? [???.?-???) ?? ?? ?
[???.?-???.?) ?? [??.%] ?? [??.%] ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???.
?.???. ?.???. ?.???. aInterquartile range; bThere was difference between all groups; cvs. normal-weight; dvs. pre-obese and
obese. 4 Jaksic et al.: IGF-1, insulin resistance and obesity-related metabolic parameters Table ? : Metabolic profile between

insulin resistant and non-insulin resistant children. Insulin resistance p-Value n HOMA-IR 248

< ??, n=? [??.%] Median [IRa] or frequency n HOMA-IR≥?, n=? [??.%] Median [IR] or frequency BMI, kg/m? SDS BMI WtHR

FBG, mmol/L TC, mmol/L HDL-c, mmol/L LDL-c, mmol/L TG, mmol/L 30

ALT, U/L IGF-?, ng/mL SDS IGF-? Insulin, mU/L UA, μmol/L TBF, kg FFM, kg MM, kg TBW, kg Without pubertal development
With pubertal development ?? ?? ? [??-??] ?? ?? ? [??-??] ?? ?? [?.?-?.?) ?? ?? [? - ?] ?? ?? [?.?-?.?) ?? ??
[?.?-?.?) ?? ?? [?.?-?.?) ?? ?? [??-??] ?? ???.? [???.?-???.?) ?? ?? ? [-?.?? to ? ?? ?] ?? ?? [?.?-???) ?? ???.? [??-???.?) ?? ??
[?.?-???) ?? ?? ? [??-??] ?? ?? ? [???.?-???.?) ?? ?? ? [??.%] ?? [??.%] ?? ?? ? [???.?-???.?) ?? ?? ? [?.?-?.?) ??
?.? [?.?-?.?) ?? ?? ? [?.?-?.?) ?? ?? ? [?.?-?.?) ?? ?? ? [?.?-?.?) ?? ?? [???.?-???.?)
?? ?? ? [-?.?? to ? ?? ?] ?? ?? ? [??-??] ?? ??? [??-???) ?? ?? ? [???.?-???) ?? ?? ? [???.?-???) ?? ?? ? [???.?-???)
? [?.%) ?? [??.%] ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???. ?.???.
aInterquartile range. Table ? : Metabolic profile of the children stratified by gender. Variables n Male n Female p-Value Mean ±
SDa or Median [IRb] Mean ± SDa or Median [IRb] Age, years BMI, kg/m? SDS BMI WtHR

FBG, mmol/L TC, mmol/L HDL-c, mmol/L LDL-c, mmol/L TG, mmol/L

30

ALT, U/L IGF-1, ng/mL SDS IGF-1 Insulin, mU/L UA, μmol/L HOMA-IR TBF, kg FFM, kg MM, kg TBW, kg ??? ?? [??-??] ??? ?? ±
 ? ?? [??-??] ?? ± ? ?? [??-??] ??? ± ? ?? [??-??] ??? ± ? ?? [??-??] ??? ± ? ?? [??-??] ??? ± ? ?? [??-??] ???
 ? ? [??-??] ?? ? ?? [-?? to ? ??] ?? ??? [??-??] ?? ? [??-??] ?? ? ?? [??-??] ??? ? [??-??] ??? ?? [??-??] ???
 ?? ? [??-??] ??? ?? [??-??] ?? ?? [??-??] ?? ?? ± ? ?? ?? ± ? ?? ?? ± ? ?? ?? ± ? ?? ?? ± ? ?? ?? ± ? ?? ?? ±
 ? ?? ?? ± ? ?? ?? ± ? ?? [??-??] ?? ?? [??-??] ?? ?? [-?? to ? ??] ?? ??? [??-??] ?? ?? [??-??] ?? ?? ±
 [??-??] ?? ?? [??-??] ?? ?? [??-??] ?? ?? [??-??] ?? ?? [??-??] ?? ?? [??-??] ???? ???? ???? ???? ???? ???? ????
 ???? ???? ???? ???? ???? ???? ???? ???? ???? ???? aStandard deviation; bInterquartile range. Jaksic et al.: IGF-1,
 insulin resistance and obesity-related metabolic parameters 5 correlated with total body fat (

r=-0 .348, p<0.05) and WtHR (r=-0 .380, p<0.05). Uric acid was positively correlated 61
with ALT (r=0 .328, p<0.05

) (Table 4). In obese children, IGF-1 SDS was significantly positively correlated with fat free mass (

r=0 .460, p<0.05), muscle mass (r=0 .460, p<0.05), total body water (r=0 .459, 11
p<0.05) and negatively correlated with

LDL-c (r=-0.360, p<0.05). HOMA-IR and insulin were positively correlated with age (

r=0 .718 p<0.05; r=0 .721, p<0.05), total body fat (r=0 .484, p<0.05; r=0 .472, 68
p<0.05), and uric acid (r=0 .558, p<0.05

; r=0.561, p<0.05). A positive

correlation was also observed between total cholesterol and LDL-c (r=0 .899, p<0 .05), 50
uric acid and WtHR (r=0 .459, p<0.05

), uric acid

and total body fat ($r=0.576$, $p<0.05$) (Table

11

5): Multivariate ordinal logistic regression analyses showed that IGF-1 SDS and total body fat were predictors of nutritional status (Cox & Snell R Square=58.3%, Nagelkerke R Square=65.9%, $p<0.001$) (Table 6). The multivariate model with insulin resistance as a dependent variable showed that predictors of insulin resistance probability in children were fasting blood glucose and uric acid (Cox & Snell R Square=0.504, Nagelkerke R Square=0.760, $p<0.001$) (Table 7): Discussion Our results showed that IGF-1 SDS

were significantly higher in pre-obese and obese compared to normal weight children.

57

Additionally, **in**

our study IGF-1 SDS and total body fat were predictors of nutritional status, which is concordant with some findings [5]. In a recent research, Ricco et al. [27] reported significantly higher IGF-1 mitochondrial ribonucleic acid receptor (mRNA) expression in obese children than in controls. A possible explanation for higher IGF-1 concentration in obese children is that individuals in over-nourished states have high endogenous insulin levels, high hepatic growth hormone receptors and lower IGF binding proteins and therefore increased IGF-1 levels [2, 12]. In contrast, some studies showed that obese subjects had significantly lower IGF-1 than those in the control group [28, 29]. In a retrospective study including 574 obese children, Inzaghi et al. [1] found that IGF-1 concentrations were not different among obese subjects with metabolic syndrome components nor related to body composition parameters. The parameters in the prediction of insulin resistance in our sample of children were fasting blood glucose and uric acid. Additionally, an unfavorable metabolic profile was noticed among insulin-resistant participants compared to the non-insulin resistant group in our study. Despite some worldwide research suggesting either a positive or negative association between IGF, insulin resistance and diabetes mellitus [7, 30], our results did not support any relationship between IGF-1 and insulin resistance in childhood. These controversial worldwide results clearly indicate the need for further research on this topic. Among our participants, obese children had significantly higher fasting blood glucose, uric acid, presence of central obesity, and ALT compared to the normal-weight group. Obese children also exhibited less favorable lipid profiles characterized by higher triglyceride and LDL-c levels, and lower concentrations of HDL-c compared with their normal-weight peers. Besides, in pre-obese subjects, ALT levels were positively correlated with total cholesterol and LDL-c. Similar results were obtained for pre-obese children, suggesting that any excessive body fat accumulation might trigger dyslipidemia or increased ALT which are both recognized as independent cardiometabolic risk factors, even in childhood [18]. These results clearly show the presence of cardiometabolic risk components in obese children.

In our study, a negative correlation was observed **between IGF-1 SDS and**

251

LDL-c among obese participants. Concordantly to these results, Berryman et al. [31] demonstrated a marked effect of growth hormone therapy, which stimulates the liver and other tissues to produce IGF-1, on body composition and lipid improvement in patients with central obesity. Unlike our results, El-Maghraby et al. [32] reported highly significant correlation between the low concentration of IGF-1, ALT and total cholesterol in patients with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. Although we did not show any correlation between IGF-1 SDS and HDL-c, some studies [1, 3] reported a positive correlation between these two biomarkers in obese children. This evidence suggests that IGF-1 may have some favorable effects on serum lipids in obese subjects, however, further research is needed to confirm this hypothesis. We showed that uric acid was positively correlated with insulin and ALT in the group of pre-obese children, and also positively correlated with insulin, total body fat, and central obesity in the group of obese children. As was the case with our results, some studies also reported a positive association between uric acid and insulin resistance in obese children. It is assumed that obesity-related hyperinsulinemia may enhance renal urate reabsorption and thus cause hyperuricemia [20, 21]. In contrast to our findings, some researches [3, 33] demonstrated an inverse relationship between IGF-1 and uric acid levels in obese Table 2: Correlation between anthropometric, biochemical and body composition parameters in pre-obese children.

Age SDS BMI WtHR FBG TC HDL-c LDL-c TG ALT SDS IGF-1 Insulin UA HOMA TBF FFM MM TBW Age ???? SDS BMI -? ??? ???? WtHR ???? ???? ???? FBG ???? ???? -? ??? ???? TC -? ???

a -? ??? -? ??? ? ???a ? ??? HDL- c -? ???a -? ???a -? ???a -? ??? ? ???a ? ??? LDL-c TG -? ??? 217
 ???? -? ??? ???? -? ??? ???? ???? **a -? ??? -? ??? -? ??? -? ??? ? ??? ? ???a ? ??? ? ALT -? ??? ????
 a -? ??? -? ??? ? ???a -? ??? ? ???a**

? ??? ? ??? SDS IGF-1 ? ??? Insulin UA HOMA TBF FFM MM TBW ? ???

a ? ???a ? ???a ? ???a ? ???a ? ???a ? ??? -? ??? ? ???a ? ??? ? ??? ? ??? ? ??? -? ??? ? ??? -? ??? 44
 -? ??? -? ??? -? ??? ? ??? ? ???a ? ??? ? ???a -? ??? -? ???a -? ??? ? ??? -? ??? ? ??? ? ??? -? ??? -? ???a
 ? ??? ? ???a ? ??? ? ??? ? ??? -? ???a -? ???a -? ???a ? ??? ? ??? ? ??? ? ??? -? ???a -? ???a -? ???a ? ??? ? ???
 ? ??? ? ??? -? ???a -? ???a -? ???a ? ??? ? ??? ? ??? -? ??? -? ??? -? ??? -? ??? ? ??? ? ??? ? ???a -? ??? -? ???a
 -? ??? ? ??? ? ??? ? ??? ? ??? ? ??? ? ??? ? ??? ? ???a ? ??? ? ??? ? ???a ? ??? ? ??? -? ??? ? ???a ? ??? ? ???a
 ? ??? ? ??? ? ???a ? ???a ? ???a ? ??? ? ??? ? ???a ? ???a ? ???a ? ???a ? ??? ? ??? ? ???a ? ???a
 ? ???a ? ???a ? ???a ? ???a

? ??? aCorrelation is significant. Table 2: Correlation between anthropometric, biochemical and body composition parameters in obese children. Age SDS BMI WtHR FBG TC HDL-c LDL-c TG ALT SDS IGF-1 Insulin UA HOMA TBF FFM MM TBW Age SDS BMI WtHR FBG TC HDL-c LDL-c TG ALT SDS IGF-1 Insulin UA HOMA TBF FFM MM TBW ? ??? -? ??? ? ??? ? ??? ? ??? ? ??? ? ??? -? ??? -? ??? ? ??? -? ??? -? ??? ? ??? -? ??? -? ??? ? ??? -? ??? ? ??? ? ??? -? ??? -? ??? -? ??? -? ??? ? ???

that were not investigated in this study. The pubertal status of children, based on the five-point rating scale according to Tanner, has been presented in the paper in a simplified form, by showing only two categories of children (with and without puberty), due to our wish to emphasize growth and puberty unrelated actions of IGF-1, although being fully aware of the intertwining of these processes. Conclusion In our study, pre-obesity and obesity were associated with higher IGF-1 SDS values in children. Moreover, we found that IGF-1 SDS values and total body fat were predictors of 8 Jaksic et al.: IGF-1, insulin resistance and obesity-related metabolic parameters nutritional status in children, while fasting blood glucose and uric acid were predictors of insulin resistance in children. Our results support previous evidence which associate IGF-1 and pathophysiology of obesity. More thorough examination of the complex relationship between IGF-1, obesity pathways and obesity-associated cardiometabolic complications would have marked scientific and clinical significance. Further studies are highly required to evaluate application of IGF-1 as a biomarker in clinical practice regarding specificity of pediatric age. Research funding:

The study was financially supported by the Montenegrin Ministry of Science, Contract No

24

. 1366/ 2012.

Author contributions: All the authors have accepted responsibility for the entire content of this submitted manuscript and approved submission

9

. Conception or design: M.J, M.M. Acquisition, analysis, or interpretation of data: M.J., M.M, N.G.B, T.A, M.N.V. Drafting the work or revising: M.J, M.M, M.N.V. Final approval of the manuscript: M.J., M.M, N.G.B, T.A, M.N.V . Competing interests: Authors state no conflict of interest.

Ethical approval: Research involving human subjects complied with all relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration (as revised in 2013), and has been approved by Ethics Committee of the

4

Faculty of Medicine, University of Montenegro (Decision No. 3399, 24th of December, 2013). References 1. Inzaghi E, Baldini Ferroli B, Fintini D, Grossi A, Nobili V, Cianfarani S. Insulin-like growth factors and metabolic syndrome in obese children. *Horm Res Paediatr* 2017;87:400–4. 2. Lewitt MS, Dent MS, Hall K. The insulin-like growth factor system in obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med* 2014;3:1561–74. 3. Liang S, Hu Y, Liu C, Qi J, Li G. Low insulin-like growth factor 1 is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in Chinese nondiabetic obese children and adolescents: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 2016;15:112. 4. Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med* 2016;14:3. 5. Hawkes

CP, Grimberg A. Insulin-like growth factor-I is a marker for the nutritional state. *Pediatr Endocrinol Rev* 2015;13:499–511. 6. Xie S, Jiang R, Xu W, Chen Y, Tang L, Li L, et al. The relationship between serum-free insulin-like growth factor-1 and metabolic syndrome in school adolescents of northeast China. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019;12:305–13. 7. Friedrich N, Thuesen B, Jørgensen T, Juul A, Spielhagen C, Wallaschofski H, et al. The association between IGF-I and insulin resistance: a general population study in Danish adults. *Diabetes Care* 2012;35:768–73. 8. Rajpathak SN, Gunter MJ, Wylie-Rosett J, Ho GY, Kaplan RC, Muzumdar R, et al. The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:3–12. 9. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010;95:5189–98. 10. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin resistance in children. *Front Endocrinol* 2019;10:342. 11. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazicioğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:100–6. 12. Kim ES, Park JH, Lee MK, Lee DH, Kang ES, Lee HC, et al. Associations between fatness, fitness, IGF and IMT among obese Korean male adolescents. *Diabetes Metab J* 2011;35:610–18. 13. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci* 2014;16:378–400. 14. Madsen AL, Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. IGF-I and IGFBP-3 in healthy 9 month old infants from the SKOT cohort: breastfeeding, diet, and later obesity. *Horm IGF Res* 2011;21: 199–204. 15. Puche JE, Castilla-Cortázar I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *J Transl Med* 2012;10:224. 16. Cirrik S, Schmid-Schönbein GW. IGF-1 receptor cleavage in hypertension. *Hypertens Res* 2018;41:406–13. 17. Schutte AE, Volpe M, Tocci G, Conti E. Revisiting the relationship between blood pressure and insulin-like growth factor-1. *Hypertension* 2014;63:1070–7. 18. Eyzaguirre F, Mericq V. Insulin resistance markers in children. *Horm Res* 2009;71:65–74. 19. Zhu Y, Hu Y, Huang T, Zhang Y, Li Z, Luo C, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;447:707–14. 20. Yadav D, Lee ES, Kim HM, Lee EY, Choi E, Chung CH. Hyperuricemia as a potential determinant of metabolic syndrome. *J Lifestyle Med* 2013;3:98–106. 21. Liang S, Zhang D, Qi J, Song X, Xue J. Reduced peak stimulated growth hormone is associated with hyperuricemia in obese children and adolescents. *Sci Rep* 2018;8:7931. 22. Martinovic M, Belojevic G, Evans GW, Lausevic D, Asanin B, Samardzic M, et al. Prevalence of and contributing factors for overweight and obesity among Montenegrin schoolchildren. *Eur J Pub Health* 2015:833–9. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv071>. 23. Cole TJ, Lobstein T. Extended international BMI cut-offs. *Pediatr Obes* 2012:284–94. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x>. 24. Todendi PF, Possuelo LG, Klinger EI, Reuter CP, Burgos MS, Moura DJ, et al. Low-grade inflammation markers in children and adolescents: influence of anthropometric characteristics and CRP and IL6 polymorphisms. *Cytokine* 2016;88:177–83. 25. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291–303. 26. van der Aa MP, Knibbe CA, Boer A, van der Vorst MM. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: a Jaksic et al.: IGF-1, insulin resistance and obesity-related metabolic parameters 9 systematic review and call for consensus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:123–31. 27. Ricco RC, Ricco RG, Queluz MC, de Paula MT, Atique PV, Custódio RJ, et al. IGF-1R mRNA expression is increased in obese children. *Growth Horm IGF Res* 2018;39:1–5. 28. Sirbu A. IGF-I deficiency among obese women linked to adiponectin, BMI, ALT, steatosis. *Growth Horm IGF Res* 2013;23:2–7. 29. AsghariHanjani N, Vafa M. The role of IGF-1 in obesity, cardiovascular disease, and cancer. *Med J Islam Repub Iran* 2019; 17:56. 30. Haywood NJ, Slater TA, Matthews CJ, Wheatcroft SB. The insulin like growth factor and

binding protein family: novel therapeutic targets in obesity & diabetes. Mol Metab 2019;19:86–96. 31. Berryman DE, Glad CAM, List EO, Johannsson G. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. Nat Rev Endocrinol 2013;346–56. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.64>. 32. El-Maghraby AE, Aissa EA, El H, Ahmed H. Estimation of insulin-like growth factor-1 as a biomarker in nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. J Med Sci Res 2018; 1:73–8. 33. Sesti G, Hribal ML, Procopio T, Fiorentino TV, Sciacqua A, Andreozzi F, et al. Low circulating insulin-like growth factor-1 levels are associated with high serum uric acid in nondiabetic adult subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;1365–72. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.06.012>.

sources:

- 1 218 words / 1% - Internet from 25-Jan-2019 12:00AM
www.mjms.mk

- 2 72 words / < 1% match - Internet from 16-Sep-2020 12:00AM
www.degruyter.com

- 3 59 words / < 1% match - Internet from 15-Aug-2020 12:00AM
www.degruyter.com

- 4 58 words / < 1% match - Internet from 19-Apr-2021 12:00AM
www.degruyter.com

- 5 49 words / < 1% match - Internet from 14-Aug-2020 12:00AM
www.degruyter.com

- 6 31 words / < 1% match - Internet from 27-Jan-2021 12:00AM
www.degruyter.com

- 7 24 words / < 1% match - Internet from 30-Sep-2020 12:00AM
www.degruyter.com

- 8 24 words / < 1% match - Internet from 15-Aug-2020 12:00AM
www.degruyter.com

- 9 19 words / < 1% match - Internet from 28-Jul-2020 12:00AM
www.degruyter.com

- 10 85 words / < 1% match - Internet from 22-Dec-2020 12:00AM
academic.oup.com

- 11 62 words / < 1% match - Internet from 23-Apr-2021 12:00AM

academic.oup.com

12 32 words / < 1% match - Internet from 01-Aug-2019 12:00AM
academic.oup.com

13 28 words / < 1% match - Internet from 18-Apr-2021 12:00AM
academic.oup.com

14 25 words / < 1% match - Internet from 08-Jun-2019 12:00AM
academic.oup.com

15 23 words / < 1% match - Internet from 01-Nov-2020 12:00AM
academic.oup.com

16 18 words / < 1% match - Internet from 19-Apr-2021 12:00AM
academic.oup.com

17 11 words / < 1% match - Internet from 06-May-2021 12:00AM
academic.oup.com

18 86 words / < 1% match - Internet from 27-Oct-2020 12:00AM
journals.plos.org

19 55 words / < 1% match - Internet from 21-Sep-2020 12:00AM
journals.plos.org

20 26 words / < 1% match - Internet from 28-Jul-2020 12:00AM
journals.plos.org

21 93 words / < 1% match - Internet from 19-Aug-2020 12:00AM
www.tandfonline.com

22 38 words / < 1% match - Internet from 10-Oct-2020 12:00AM
www.tandfonline.com

23 29 words / < 1% match - Internet from 04-Jun-2019 12:00AM
www.tandfonline.com

24 144 words / < 1% match - Internet from 10-Mar-2019 12:00AM
www.srpskiarhiv.rs

25

55 words / < 1% match - Internet from 02-Jan-2021 12:00AM
www.karger.com

26

28 words / < 1% match - Internet from 30-Sep-2020 12:00AM
www.karger.com

27

27 words / < 1% match - Internet from 08-Aug-2020 12:00AM
www.karger.com

28

16 words / < 1% match - Internet from 26-Apr-2021 12:00AM
www.karger.com

29

15 words / < 1% match - Internet from 02-Feb-2021 12:00AM
www.karger.com

30

51 words / < 1% match - Internet
["Urinary albumin excretion and prevalence of microalbuminuria in a general Chinese population: a cross-sectional study", BioMed Central, 2014](#)

31

29 words / < 1% match - Internet from 25-Sep-2020 12:00AM
link.springer.com

32

21 words / < 1% match - Internet from 26-Mar-2019 12:00AM
link.springer.com

33

19 words / < 1% match - Internet from 28-Oct-2020 12:00AM
link.springer.com

34

17 words / < 1% match - Internet from 26-Feb-2019 12:00AM
link.springer.com

35

62 words / < 1% match - Internet from 19-Mar-2021 12:00AM
www.dovepress.com

36

27 words / < 1% match - Internet from 28-Dec-2020 12:00AM
www.dovepress.com

37

22 words / < 1% match - Internet from 28-Dec-2020 12:00AM
www.dovepress.com

38

13 words / < 1% match - Internet from 03-Dec-2020 12:00AM
www.dovepress.com

-
- 39 44 words / < 1% match - Internet from 02-Nov-2017 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs
-
- 40 36 words / < 1% match - Internet from 27-Feb-2020 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs
-
- 41 19 words / < 1% match - Internet from 13-Mar-2020 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs
-
- 42 11 words / < 1% match - Internet
[Trišović, Marija M.. "The predictive value of metabolic syndrome in evaluation of pregnancy course and outcome", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2015](#)
-
- 43 10 words / < 1% match - Internet from 17-Feb-2020 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs
-
- 44 118 words / < 1% match - Internet from 05-May-2021 12:00AM
www.sust.edu
-
- 45 54 words / < 1% match - Internet from 22-Jul-2020 12:00AM
www.mdpi.com
-
- 46 23 words / < 1% match - Internet from 30-Sep-2020 12:00AM
www.mdpi.com
-
- 47 17 words / < 1% match - Internet from 23-Feb-2021 12:00AM
www.mdpi.com
-
- 48 11 words / < 1% match - Internet from 03-Aug-2020 12:00AM
www.mdpi.com
-
- 49 10 words / < 1% match - Internet from 10-May-2016 12:00AM
www.mdpi.com
-
- 50 108 words / < 1% match - Internet from 10-Nov-2020 12:00AM
www.termedia.pl
-
- 51 40 words / < 1% match - Internet from 14-Apr-2021 12:00AM
cardiab.biomedcentral.com
-
- 52 29 words / < 1% match - Internet from 22-May-2018 12:00AM
cardiab.biomedcentral.com

-
- 53 17 words / < 1% match - Internet from 17-Jan-2021 12:00AM
cardiab.biomedcentral.com
-
- 54 34 words / < 1% match - Internet from 12-Jul-2020 12:00AM
nardus.mpn.gov.rs
-
- 55 30 words / < 1% match - Internet
[Ninić, Ana. "Gene expression analyses of antioxidative enzymes in rats' tissues and human blood: the influence of external factors and correlation with biochemical markers of oxidative stress", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2014](#)
-
- 56 12 words / < 1% match - Internet from 05-Nov-2017 12:00AM
nardus.mpn.gov.rs
-
- 57 10 words / < 1% match - Internet from 03-Nov-2017 12:00AM
nardus.mpn.gov.rs
-
- 58 46 words / < 1% match - Internet from 02-Jan-2015 12:00AM
www.ucg.ac.me
-
- 59 16 words / < 1% match - Internet from 28-Sep-2020 12:00AM
www.ucg.ac.me
-
- 60 14 words / < 1% match - Internet from 26-Nov-2017 12:00AM
www.ucg.ac.me
-
- 61 30 words / < 1% match - Internet from 27-Dec-2020 12:00AM
test.dovepress.com
-
- 62 28 words / < 1% match - Internet from 11-Jan-2021 12:00AM
test.dovepress.com
-
- 63 16 words / < 1% match - Internet from 24-Dec-2020 12:00AM
test.dovepress.com
-
- 64 73 words / < 1% match - Internet from 18-Oct-2018 12:00AM
acikerisim.pau.edu.tr
-
- 65 45 words / < 1% match - Internet from 16-Feb-2020 12:00AM
res.mdpi.com
-

66

25 words / < 1% match - Internet from 28-Oct-2020 12:00AM
res.mdpi.com

67

68 words / < 1% match - Internet from 02-Mar-2021 12:00AM
www.unboundmedicine.com

68

50 words / < 1% match - Internet
[Loria Kohen, Viviana. "Comparación de la utilidad de dos dietas hipocalóricas equilibradas con inclusión versus exclusión de pan en el tratamiento de pacientes con sobrepeso y obesidad", 2010](#)

69

17 words / < 1% match - Internet
[Rao, Nima, Holven, Kirsten Bjørklund et al. "Measurements of body fat is associated with markers of inflammation, insulin resistance and lipid levels in both overweight and in lean, healthy subjects", Elsevier, 2012](#)

70

38 words / < 1% match - Internet from 10-Oct-2020 12:00AM
onlinelibrary.wiley.com

71

28 words / < 1% match - Internet from 06-Jun-2019 12:00AM
onlinelibrary.wiley.com

72

34 words / < 1% match - Internet from 02-May-2021 12:00AM
roderic.uv.es

73

30 words / < 1% match - Internet from 05-May-2021 12:00AM
roderic.uv.es

74

60 words / < 1% match - Internet from 21-Feb-2021 12:00AM
www.minervamedica.it

75

60 words / < 1% match - Internet from 18-Jul-2015 12:00AM
www.oblstat.monikiweb.ru

76

58 words / < 1% match - Internet from 08-May-2021 12:00AM
www.frontiersin.org

77

57 words / < 1% match - Internet from 15-Oct-2020 12:00AM
cora.ucc.ie

78

57 words / < 1% match - Internet from 19-Dec-2019 12:00AM
lipidworld.biomedcentral.com

79

55 words / < 1% match - Internet from 22-Nov-2020 12:00AM

www.stetoskop.info

80 54 words / < 1% match - Internet from 29-Dec-2020 12:00AM
cms.galenos.com.tr

81 21 words / < 1% match - Internet from 16-Feb-2019 12:00AM
dspace.cuni.cz

82 20 words / < 1% match - Internet from 15-Mar-2019 12:00AM
dspace.cuni.cz

83 13 words / < 1% match - Internet from 05-Mar-2019 12:00AM
dspace.cuni.cz

84 39 words / < 1% match - Internet from 16-Mar-2021 12:00AM
app.trdizin.gov.tr

85 12 words / < 1% match - Internet from 27-Jan-2021 12:00AM
app.trdizin.gov.tr

86 27 words / < 1% match - Internet from 12-Mar-2016 12:00AM
www.wjgnet.com

87 13 words / < 1% match - Internet from 05-Dec-2016 12:00AM
www.wjgnet.com

88 10 words / < 1% match - Internet from 20-Jun-2017 12:00AM
www.wjgnet.com

89 49 words / < 1% match - Internet from 08-Apr-2021 12:00AM
innovareacademics.in

90 26 words / < 1% match - Internet from 01-Nov-2020 12:00AM
medcraveonline.com

91 21 words / < 1% match - Internet from 03-Apr-2021 12:00AM
medcraveonline.com

92 47 words / < 1% match - Internet from 01-Jul-2019 12:00AM
www.openaccess.hacettepe.edu.tr

93

46 words / < 1% match - Internet from 03-Sep-2020 12:00AM
ghrnet.org

94

34 words / < 1% match - Internet from 30-Jan-2018 12:00AM
www.thieme-connect.com

95

12 words / < 1% match - Internet from 27-Feb-2021 12:00AM
www.thieme-connect.com

96

43 words / < 1% match - Internet from 05-Jun-2019 12:00AM
jdmdonline.biomedcentral.com

97

41 words / < 1% match - Internet from 06-Mar-2018 12:00AM
ebook.ecog-obesity.eu

98

41 words / < 1% match - Internet from 17-Oct-2020 12:00AM
synapse.koreamed.org

99

41 words / < 1% match - Internet from 15-Oct-2013 12:00AM
www.medicinescience.org

100

40 words / < 1% match - Internet from 20-Feb-2017 12:00AM
espace.curtin.edu.au

101

30 words / < 1% match - Internet from 12-Nov-2020 12:00AM
www.researchsquare.com

102

10 words / < 1% match - Internet from 19-Feb-2020 12:00AM
www.researchsquare.com

103

38 words / < 1% match - Internet from 28-Jul-2019 12:00AM
danone-institute.org.cn

104

38 words / < 1% match - Internet from 17-Dec-2016 12:00AM
www.arquivosonline.com.br

105

37 words / < 1% match - Internet from 16-May-2009 12:00AM
www.ucg.cg.ac.yu

106

36 words / < 1% match - Internet from 15-May-2015 12:00AM
cdn.intechopen.com

107

36 words / < 1% match - Internet

[Perović Blagojević, Iva M.. "Impact of redox imbalance and inflammation on activity of paraoxonase 1 and its distribution in high density lipoprotein in polycystic ovary syndrome - effect on cardiovascular risk", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2018](#)

108

36 words / < 1% match - Internet from 25-Mar-2021 12:00AM

foodfuturefoundation.org

109

23 words / < 1% match - Internet from 25-Mar-2019 12:00AM

repositorio.unicamp.br

110

13 words / < 1% match - Internet

[Cuquetto-Leite, Livia, 1991-. "Therapeutic effect of jaboticaba peel extract on senescence and obesity, as observed in the testis and epididymis of FVB mice ". \[s.n.\], 2020](#)

111

36 words / < 1% match - Internet from 21-Apr-2021 12:00AM

www.japsonline.com

112

35 words / < 1% match - Internet from 19-Mar-2021 12:00AM

www.jcog.com.tr

113

35 words / < 1% match - Internet from 15-Feb-2019 12:00AM

www.medsci.org

114

35 words / < 1% match - Internet from 28-May-2018 12:00AM

www.zcvaljevo.rs

115

34 words / < 1% match - Internet from 21-Apr-2021 12:00AM

digitum.um.es

116

33 words / < 1% match - Internet from 23-Nov-2016 12:00AM

pdfs.semanticscholar.org

117

33 words / < 1% match - Internet from 12-Apr-2021 12:00AM

repositorio.unifesp.br

118

33 words / < 1% match - Internet from 21-Nov-2017 12:00AM

www.redalyc.org

119

21 words / < 1% match - Internet from 05-Apr-2021 12:00AM

www.preprints.org

120

11 words / < 1% match - Internet from 07-Apr-2021 12:00AM

www.preprints.org

121

31 words / < 1% match - Crossref Posted Content

[Yegnasew Takele, Tadele Mulaw, Emebet Adem, Caroline Jayne Shaw et al. "Immunological factors, but not clinical features, predict visceral leishmaniasis relapse in patients co-infected with HIV", Cold Spring Harbor Laboratory, 2021](#)

122

31 words / < 1% match - Internet from 28-Jun-2018 12:00AM

jamanetwork.com

123

21 words / < 1% match - Internet from 08-Feb-2021 12:00AM

jped.elsevier.es

124

10 words / < 1% match - Internet from 14-Jul-2019 12:00AM

jped.elsevier.es

125

31 words / < 1% match - Internet from 18-Mar-2021 12:00AM

systematicreviewsjournal.biomedcentral.com

126

30 words / < 1% match - Crossref Posted Content

[Prashanth G, Basavaraj Vastrad, Anandkumar Tengli, Chanabasayya Vastrad, Iranna Kotturshetti. "Investigation of Candidate Genes and Mechanisms Underlying Obesity Associated Type 2 Diabetes Mellitus Using Bioinformatics Analysis and Screening of Small Drug Molecules", Research Square, 2020](#)

127

19 words / < 1% match - Internet from 15-Apr-2021 12:00AM

academica-e.unavarra.es

128

11 words / < 1% match - Internet from 15-Apr-2021 12:00AM

academica-e.unavarra.es

129

30 words / < 1% match - Internet from 26-Mar-2020 12:00AM

www.alanrevista.org

130

30 words / < 1% match - Internet from 15-Jul-2020 12:00AM

www.genemedics.com

131

30 words / < 1% match - Internet from 27-Mar-2020 12:00AM

www.turkishjournalpediatrics.org

132

29 words / < 1% match - Internet from 08-May-2019 12:00AM

medpharmareports.com

133

29 words / < 1% match - Internet from 16-Oct-2020 12:00AM
periodicos.ufsm.br

134

29 words / < 1% match - Internet from 10-Sep-2017 12:00AM
preview-bmccardiovascdisord.biomedcentral.com

135

28 words / < 1% match - Internet from 03-Jan-2021 12:00AM
mejorconsalud.as.com

136

28 words / < 1% match - Internet from 28-May-2019 12:00AM
www.clonerresources.com

137

27 words / < 1% match - Internet from 13-Jul-2017 12:00AM
bmccardiovascdisord.biomedcentral.com

138

27 words / < 1% match - Internet from 26-Feb-2021 12:00AM
scielo.isciii.es

139

27 words / < 1% match - Internet from 25-Mar-2021 12:00AM
tez.sdu.edu.tr

140

27 words / < 1% match - Internet from 05-Jun-2016 12:00AM
www.danas.rs

141

27 words / < 1% match - Internet from 13-Mar-2021 12:00AM
www.ejode.eg.net

142

26 words / < 1% match - Internet from 09-May-2015 12:00AM
poledfn.org

143

26 words / < 1% match - Internet from 30-Nov-2020 12:00AM
repositorij.unios.hr

144

26 words / < 1% match - Internet from 18-Feb-2019 12:00AM
tiktakdoc.com

145

25 words / < 1% match - Crossref
[Branko Pavlovic, Jovana Milosavljevic, Aleksandra Zeljkovic, Jelena Vekic et al. "Resistin, inflammation and dyslipidemia in obese children and adolescents", Arhiv za farmaciju, 2015](#)

146

25 words / < 1% match - Internet from 03-Jun-2019 12:00AM
www.euro.who.int

-
- 147 25 words / < 1% match - Internet from 23-Nov-2015 12:00AM
www.ncbi.nlm.nih.gov
-
- 148 24 words / < 1% match - Internet from 01-Mar-2021 12:00AM
doaj.org
-
- 149 24 words / < 1% match - Internet from 27-Feb-2017 12:00AM
elib.suub.uni-bremen.de
-
- 150 24 words / < 1% match - Internet from 25-Jan-2021 12:00AM
erar.springeropen.com
-
- 151 24 words / < 1% match - Internet from 25-Feb-2019 12:00AM
theses.whiterose.ac.uk
-
- 152 24 words / < 1% match - Internet from 18-Mar-2019 12:00AM
soar-ir.repo.nii.ac.jp
-
- 153 13 words / < 1% match - Internet from 03-Jan-2020 12:00AM
escholarship.org
-
- 154 10 words / < 1% match - Internet from 07-Apr-2021 12:00AM
escholarship.org
-
- 155 23 words / < 1% match - Internet from 08-Feb-2019 12:00AM
fedora.ucg.ac.me
-
- 156 23 words / < 1% match - Internet from 01-Apr-2019 12:00AM
ruidera.uclm.es
-
- 157 23 words / < 1% match - Internet from 30-Apr-2021 12:00AM
www.alliedacademies.org
-
- 158 12 words / < 1% match - Internet from 22-Mar-2016 12:00AM
www.cigota.rs
-
- 159 11 words / < 1% match - Internet from 08-Feb-2020 12:00AM
www.cigota.rs
-
- 160 23 words / < 1% match - Internet from 22-Feb-2018 12:00AM
www.icben.org

161

23 words / < 1% match - Internet from 20-May-2019 12:00AM
www.scielo.br

162

22 words / < 1% match - Crossref
[Kevin Williams, Daniel Hughes, Michael Horan. "Vitamin D Trends in the Pediatric Orthopaedic Population", Journal of Pediatric Orthopaedics, 2020](#)

163

22 words / < 1% match - Crossref
[Micic, Dragan. "Gojaznost, dijabetes i ateroskleroza - inflamacija kao mehanizam povezivanja", Medicinski glasnik Specijalna bolnica za bolesti stitaste zlezde i bolesti metabolizma Zlatibor, 2011.](#)

164

22 words / < 1% match - Crossref
[Slađana Šiljak, Janko Janković, Jelena Niškanović, Slavenka Janković. "Nejednakosti u korišćenju usluga doktora porodične medicine i doktora specijaliste u Republici Srpskoj", БИОМЕДИЦИНСКА ИСТРАЖИВАЊА, 2017](#)

165

22 words / < 1% match - Internet from 05-Apr-2018 12:00AM
apps.who.int

166

22 words / < 1% match - Internet from 03-Feb-2019 12:00AM
media.asrt.org

167

22 words / < 1% match - Internet from 18-Aug-2020 12:00AM
mhnpjournal.biomedcentral.com

168

22 words / < 1% match - Internet from 20-Aug-2020 12:00AM
www.eurekaselect.com

169

21 words / < 1% match - Internet from 10-Nov-2015 12:00AM
sjri.res.in

170

20 words / < 1% match - Internet from 13-May-2016 12:00AM
btdt.famerp.br

171

20 words / < 1% match - Internet from 26-Oct-2017 12:00AM
estia.hua.gr

172

20 words / < 1% match - Internet from 17-Jul-2020 12:00AM
gestion.ibv.org

173

20 words / < 1% match - Internet from 31-Oct-2016 12:00AM
www.slideshare.net

174

20 words / < 1% match - Internet from 06-Mar-2021 12:00AM
www.unboundmedicine.com

175

19 words / < 1% match - Publications
[YILDIRIM, Melahat, TÜRKYILMAZ, Esengül, DEMİR CENDEK, Büşra, DAULETKAZİN, Gülcan, ALIŞIK, Murat, BARAN, Pervin, CİNKAYA, Ayşegül and AVŞAR YAVUZ, Ayşe Filiz. "Altered Maternal Serum Dynamic Thiol-Disulfide Interchange Reactions in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus", MEBAS Medikal Basın, 2016.](#)

176

19 words / < 1% match - Internet from 17-Sep-2017 12:00AM
d.lib.msu.edu

177

19 words / < 1% match - Internet from 03-May-2021 12:00AM
repositorio.unesc.net

178

19 words / < 1% match - Internet from 06-Jan-2021 12:00AM
www.sochob.cl

179

18 words / < 1% match - Crossref Posted Content
[Afsane Gholamrezayi, Maryam Mohamadinarab, Pegah Rahbarinejad, Soudabeh Fallah et al. "Characterization of the Serum Levels of Meteorin-like in Patients with Inflammatory Bowel Disease and its Association with Inflammatory Cytokines", Research Square, 2020](#)

180

18 words / < 1% match - Internet from 30-May-2016 12:00AM
www.intechopen.com

181

17 words / < 1% match - Crossref
["Pediatric Obesity", Springer Science and Business Media LLC, 2018](#)

182

17 words / < 1% match - Crossref
[Ratomir Djuraskovic, Sasa Pantelic, Milos Nikolic, Tatjana Popovic-Ilic. "The difference between height-weight relations and nourishment of seven-year-old pupils measured in 1988. and 2008.", Glasnik Antropoloskog drustva Srbije, 2012](#)

183

17 words / < 1% match - Internet from 08-Jul-2010 12:00AM
hk.humankinetics.com

184

17 words / < 1% match - Internet from 07-May-2020 12:00AM
issuu.com

185

17 words / < 1% match - Internet from 24-Apr-2021 12:00AM
journals.eco-vector.com

186

17 words / < 1% match - Internet from 12-May-2015 12:00AM
www.aulamedica.es

187

17 words / < 1% match - Internet from 02-Feb-2021 12:00AM
www.cdc.gov

188

16 words / < 1% match - Crossref
["Cardiorespiratory Fitness in Cardiometabolic Diseases", Springer Science and Business Media LLC, 2019](#)

189

16 words / < 1% match - Crossref
[Francisco Jesús Llorente-Cantarero, Francisco Javier Aguilar-Gómez, Rosaura Leis, Gloria Bueno et al. "Relationship between Physical Activity, Oxidative Stress, and Total Plasma Antioxidant Capacity in Spanish Children from the GENOBOX Study", Antioxidants, 2021](#)

190

16 words / < 1% match - Crossref Posted Content
[Seyed Maysam Mousavi, Ali Heidarianpour, Hassan Tavassoli. "Aerobic Exercise Training Effects on Omentin-1, Insulin Resistance and Lipid Profile Among Male Smokers", Research Square, 2020](#)

191

16 words / < 1% match - Internet from 13-May-2016 12:00AM
journals.viamedica.pl

192

16 words / < 1% match - Internet from 12-Nov-2015 12:00AM
scindeks-clanci.ceon.rs

193

16 words / < 1% match - Internet from 09-Jul-2019 12:00AM
www.springermedizin.de

194

15 words / < 1% match - Internet from 07-May-2021 12:00AM
blog.institutopulevanutricion.es

195

15 words / < 1% match - Internet from 04-Sep-2019 12:00AM
ijbnpa.biomedcentral.com

196

15 words / < 1% match - Internet from 10-Oct-2017 12:00AM
mro.massey.ac.nz

197

15 words / < 1% match - Internet from 08-Jul-2016 12:00AM
npao.ni.ac.rs

198

15 words / < 1% match - Internet from 31-Aug-2017 12:00AM
qmro.qmul.ac.uk

199

15 words / < 1% match - Internet from 24-Apr-2015 12:00AM
www.mfub.bg.ac.rs

-
- 200 14 words / < 1% match - Internet from 24-Apr-2019 12:00AM
casopis.preventivnapedijatrija.rs
-
- 201 14 words / < 1% match - Internet from 20-Jul-2018 12:00AM
digitalcommons.wustl.edu
-
- 202 14 words / < 1% match - Internet from 30-Mar-2021 12:00AM
pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
-
- 203 14 words / < 1% match - Internet from 31-Aug-2017 12:00AM
repositorio.uchile.cl
-
- 204 14 words / < 1% match - Internet from 06-Mar-2021 12:00AM
scindeks.ceon.rs
-
- 205 13 words / < 1% match - Internet from 09-Mar-2016 12:00AM
arizona.openrepository.com
-
- 206 13 words / < 1% match - Internet from 15-Jul-2017 12:00AM
docplayer.net
-
- 207 13 words / < 1% match - Internet from 21-Apr-2021 12:00AM
mattioli1885journals.com
-
- 208 13 words / < 1% match - Internet from 07-Nov-2020 12:00AM
repozitorij.pharma.unizg.hr
-
- 209 13 words / < 1% match - Internet from 20-Nov-2020 12:00AM
repozitorij.svkst.unist.hr
-
- 210 13 words / < 1% match - Internet from 06-Jun-2016 12:00AM
www.doiserbia.nb.rs
-
- 211 13 words / < 1% match - Internet from 24-Dec-2016 12:00AM
www.foodandnutritionresearch.net
-
- 212 13 words / < 1% match - Internet from 24-Jan-2021 12:00AM
www.npao.ni.ac.rs
-
- 213 12 words / < 1% match - Internet from 20-May-2019 12:00AM
bitnoodijabetesu.com

-
- 214 12 words / < 1% match - Internet from 18-Jan-2021 12:00AM
e-apem.org
-
- 215 12 words / < 1% match - Internet from 16-Apr-2021 12:00AM
e-bmv.bsmu.edu.ua
-
- 216 12 words / < 1% match - Internet from 14-Jul-2016 12:00AM
mdpi.com
-
- 217 12 words / < 1% match - Internet from 04-Nov-2020 12:00AM
pdsimage2.wr.usgs.gov
-
- 218 12 words / < 1% match - Internet from 12-Jan-2021 12:00AM
repository.unair.ac.id
-
- 219 12 words / < 1% match - Internet from 23-May-2018 12:00AM
tampub.uta.fi
-
- 220 12 words / < 1% match - Internet from 04-Apr-2021 12:00AM
wjmh.org
-
- 221 12 words / < 1% match - Internet from 02-Jan-2018 12:00AM
www.cimonline.ca
-
- 222 12 words / < 1% match - Internet from 12-Nov-2020 12:00AM
www.hindawi.com
-
- 223 12 words / < 1% match - Internet from 15-Mar-2021 12:00AM
www.jmsr.eg.net
-
- 224 12 words / < 1% match - Internet from 10-Jun-2012 12:00AM
www.mzdravlja.gov.me
-
- 225 12 words / < 1% match - Internet from 17-Dec-2017 12:00AM
www.protobulgarians.com
-
- 226 12 words / < 1% match - Internet from 15-May-2014 12:00AM
www.uhod.org
-

227 11 words / < 1% match - Crossref

[Milanovic, Jasmina. "Sedentary behavior at obese children and youth", Medicinski glasnik Specijalna bolnica za bolesti stitaste zlezde i bolesti metabolizma Zlatibor, 2012.](#)

228 11 words / < 1% match - Internet from 28-Nov-2017 12:00AM
[docplayer.es](#)

229 11 words / < 1% match - Internet from 19-Jun-2017 12:00AM
[journal.frontiersin.org](#)

230 11 words / < 1% match - Internet from 25-Nov-2019 12:00AM
[ljekarna-pablo.hr](#)

231 11 words / < 1% match - Internet from 14-Dec-2016 12:00AM
[m.dbpia.co.kr](#)

232 11 words / < 1% match - Internet from 26-Jan-2021 12:00AM
[manu41.magtech.com.cn](#)

233 11 words / < 1% match - Internet from 07-Feb-2021 12:00AM
[pesquisa.bvsalud.org](#)

234 11 words / < 1% match - Internet from 14-Dec-2019 12:00AM
[portlandpress.com](#)

235 11 words / < 1% match - Internet from 26-Apr-2021 12:00AM
[repozitorij.mefos.hr](#)

236 11 words / < 1% match - Internet
[Susannah A.A. Bloch, Jen Y. Lee, S. John Wort, Michael I. Polkey, Paul R. Kemp, Mark J.D. Griffiths. "Sustained Elevation of Circulating Growth and Differentiation Factor-15 and a Dynamic Imbalance in Mediators of Muscle Homeostasis Are Associated With the Development of Acute Muscle Wasting Following Cardiac Surgery*", Ovid Technologies \(Wolters Kluwer Health\), 2013](#)

237 11 words / < 1% match - Internet from 03-Apr-2021 12:00AM
[www.nutricionhospitalaria.org](#)

238 10 words / < 1% match - Crossref
["Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011", Diabetologia, 2011](#)

239 10 words / < 1% match - Crossref
["Abstracts", Hormone Research in Paediatrics, 2013](#)

240 10 words / < 1% match - Crossref

[Aleksandar Đenić, Nataša Vidić. "Disorders of cardiovascular function and echocardiographic parameters of the heart in overt and subclinical hypothyroidism", Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma, 2020](#)

241

10 words / < 1% match - Crossref

[Tamara Matic, Dragana Puhalo-Sladoje, Bojana Kisic, Goran Trajkovic, Ilija Dragojevic, Dijana Miric. "Examination of myeloperoxidase activity, as an indicator of inflammation in obese participants with metabolic syndrome", Praxis medica, 2016](#)

242

10 words / < 1% match - Internet from 27-May-2016 12:00AM

docnum.univ-lorraine.fr

243

10 words / < 1% match - Internet from 12-Jul-2010 12:00AM

folkworm.ceri.memphis.edu

244

10 words / < 1% match - Internet from 11-Feb-2015 12:00AM

katalog.hacettepe.edu.tr

245

10 words / < 1% match - Internet from 19-Jul-2019 12:00AM

lume.ufrgs.br

246

10 words / < 1% match - Internet from 20-May-2019 12:00AM

papyrus.bib.umontreal.ca

247

10 words / < 1% match - Internet from 04-Mar-2016 12:00AM

www.apjcn.org

248

10 words / < 1% match - Internet from 30-Jun-2013 12:00AM

www.jcrpe.org

249

10 words / < 1% match - Internet from 18-May-2014 12:00AM

www.landesbioscience.com

250

10 words / < 1% match - Internet from 05-Oct-2016 12:00AM

www.scribd.com

251

10 words / < 1% match - Publications

[İYİDİR TURHAN, Ozlem, DEMİR, Özgür and EMRAL, Rifat. "Glukoz İntoleransında İnsülin, Glukagon, Büyüme Hormonu ve Karotis İntima Media Kalınlığı", Gazi Üniversitesi, 2017.](#)
