

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Vera M. Zdravković

**ODNOS POREMEĆAJA INSULINSKE  
REZISTENCIJE I SEKRECIJE KOD  
GOJAZNIH ADOLESCENATA SA VISOKIM  
RIZIKOM ZA TIP 2 DIJABETESA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2015

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Vera M. Zdravković

**INSULIN RESISTANCE AND SECRETION  
RELATIONSHIP IN OBESE ADOLESCENTS  
WITH A HIGH RISK FOR TYPE 2 DIABETES**

DOCTORAL DISSERTATION

BELGRADE, 2015

**MENTOR:**

**Akademik Prof. dr Nebojša Lalić**, redovni profesor na katedri interne medicine  
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

**ČLANOVI KOMISIJE:**

**1. Prof. dr Silvija Sajić**, redovni profesor na katedri pedijatrije Medicinskog fakulteta,  
Univerziteta u Beogradu

**2. Prof. dr Aleksandra Jotić**, vanredni profesor na katedri interne medicine  
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

**3. Prof. dr Miroslava Zamaklar**, redovni profesor u penziji, na katedri interne  
medicine Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

DATUM ODBRANE: \_\_\_\_\_

Akademiku profesoru Nebojši Laliću, svom mentoru, dugujem najveću zahvalnost za nesebičnu pomoć pri izradi ovog rada. Zahvaljujem mu se na ideji, stalnoj podršci, stručnim savetima, posvećenom vremenu, a pre svega na neizmernom strpljenju i razumevanju tokom izrade našeg rada. Osećam se privilegovanom što mi je pružena prilika da bude moj mentor.

Poseban osećaj zahvalnosti i poštovanja dugujem profesorki Silviji Sajić na prenetom znanju i iskustvu. Iskreno se zahvaljujem pre svega na prijateljskoj, ali i stručnoj i organizacionoj podršci koju mi je pružala tokom trajanja ovog istraživanja i izrade rada.

Profesorki Aleksandri Jotić dugujem ogromnu zahvalnost za stručnu pomoć, nesebičnu podršku, razumevanje, stručne sugestije i dragocene smernice tokom izrade ove disertacije.

Profesorki Miroslavi Zamaklar zahvaljujem na veoma korisnim sugestijama prilikom izrade i korekcija ovog rada.

Neizmernu zahvalnost dugujem Dušici Gavrilović, ne samo na velikoj pomoći u statističkoj obradi i tumačenju rezultata istraživanja, već i na njenim britkim, konkretnim i dragocenim savetima.

Zahvaljujem se kolektivu endokrinološkog odeljenja Univerzitetske dečje klinike na razumevanju koje su mi pružili pri izradi ovog rada. Posebnu zahvalnost dugujem Ani Stanković, za veliku pomoć u sprovođenju ovog istraživanja. Zahvaljujem se kolegama sa Univerzitetske dečje klinike i kolektivu biohemijske laboratorije na podršci koju su mi pružili pri izradi ove teze.

Zahvaljujem se mojim roditeljima koji su me uveli u svet medicine i nauke i uvek ohrabivali da se bez straha upustim u životne i profesionalne izazove. Podrška, pomoć i podsticaj moje porodice u toku izrade ovog rada bili su za mene od najvećeg značaja. Zahvalnost je najmanje što im dugujem.

*Jovani, s ljubavlju*

## **Sažetak**

Uvod: Paralelno sa povećanjem gojaznosti kod dece dolazi do porasta udruženih komorbiditeta. Kod ove grupe dece postoji kombinacija kardiovaskularnih rizika, a poremećaj glukozne homeostaze je jedan od njih. Stanja, kao što su izolovana povišena glikemija našte ili poremećaj tolerancije glukoze i kombinacija ova dva poremećaja glukoze mogu se definisati kao predijabetes. Insulinska rezistencija predstavlja fiziološki adaptivni mehanizam, koji se javlja u pubertetu kod zdrave dece. Kod gojazne dece postoji insulinska rezistencija koja je posledica neosetljivosti perifernih tkiva na dejstvo insulina. Da bi se održala glukozna homeostaza, ćelije pankreasa kao kompenzatorni mehanizam povećavaju sekreciju insulina što dovodi do hronične hiperinsulinemije. U tom pokušaju da postigne adekvatnu sekreciju insulin, beta ćelija progresivno propada, što se smatra glavnim uzrokom nastanka tipa 2 dijabetesa.

Cilj: Glavni ciljevi našeg ispitivanja su bili procena insulinske senzitivnosti i insulinske sekrecije kod gojaznih ispitanika. Ostali ciljevi su bili procena statusa glikozne tolerancije kod ovih ispitanika sa rizikom za razvoj tipa 2 dijabetesa, kao i odnos određenih kliničkih parametara prema njoj.

Metode: Prospektivna studija sprovedena u Univerzitetškoj dečjoj klinici, uključila je 85 gojaznih ispitanika i 17 normalno uhranjenih ispitanika. Svi pacijenti su bili bele rase, 60 M/42 Ž, uzrasta od 7.4-18.3 godine, sa prisutnim znacima puberteta. Prosečan indeks telesne mase je iznosio  $32 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$ . Gojazne pacijente smo podelili u dve grupe u skladu sa stepenom gojaznosti. Grupu umereno gojaznih su činili ispitanici sa skorom standardne devijacije indeksa telesne mase u rasponu od 2-3, a grupu ekstremno gojaznih iznad tri u odnosu na uzrast. Prikupljeni su podaci iz lične i porodične anamneze, kao i fizikalnog nalaza. Nakon prekonocnog gladovanja je urađen oralni i/ili

intravenski test opterećenja glukozom. Na osnovu parametara izvedenih iz ovih testova određena je insulinska senzitivnost i sekrecija, kao i procena statusa glikozne tolerancije.

Rezultati: Zavisno od kriterijuma koje smo koristili, insulinska rezistencija je potvrđena kod 62-100% gojaznih ispitanika, posebno izražena u grupi ekstremno gojaznih ispitanika, sa ITM SDS >3. Kod gojaznih ispitanika, pogotovo onih koji su bili ekstremno gojazni je takođe uočeno postojanje snižene insulinske sekrecije u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika. Nakon oralnog testa opterećenja glukozom, dijagnoza izolovane povišene glikemije našte je postavljena u 13.9% ispitanika, poremećaj tolerancije glukoze u 20.8%, a udruženost ova dva poremećaja kod samo 2.8 gojaznih ispitanika. Pokazano je da su pacijenti sa predijabetesom stariji ( $14 \pm 2.4$  vs  $12.8$ ,  $p=0.05$ ) i kod njih su uočeni viši nivoi glukoze tokom celog testa ( $p<0.001$ ). Utvrđena je ženska predominacija u ovoj grupi ispitanika iako je u ukupnoj grupi gojaznih ispitanika uočena veća zastupljenost ispitanika muškog pola. Nije dokazana statistički značajna razlika u odnosu na porodičnu anamnezu za tip 2 dijabetesa, ITM, vrednosti lipida i insulina našte. Pokazano je da su insulinogeni, ukupni indeks senzitivnosti, kao i HOMA%B značajno niži u predijabetesnoj grupi u poređenju sa grupom sa normalnom tolerancijom glukoze ( $p= 0.07, 0.01$  i  $0.04$ ). HbA1c je određen kod 58% ispitanika i uočeno je da je značajno viši u predijabetesnoj grupi ( $5.4 \pm 0.3$  vs  $5.7 \pm 0.4$ ,  $p= 0.002$ ).

Zaključak: U našem ispitivanju smo pokazali da kod gojazne dece postoji sniženje i insulinske senzitivnosti, ali i sekrecije. Pad insulinske senzitivnosti izražen preko HOMA prosečnih vrednosti je korelirao sa stepenom gojaznosti kod ove dece. Dijagnoza predijabetesa je postavljena u visokom procentu kod naših gojaznih

adolescenata. Neophodna su dalja ispitivanja koja bi pokazala koji je najbolji test za rano prepoznavanje i lečenje ovih ispitanika sa rizikom za tip 2 dijabetesa.

**Ključne reči:** Deca, adolescenti, gojaznost, insulinska rezistencija, predijabetes.

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Dečja endokrinologija



## **Summary:**

Background: Global increase in childhood obesity is associated with the development of other co-morbidities at younger age. Among the other cardiovascular risks, obese children could have glucose intolerance. Prediabetes is defined by isolated impaired fasting glucose (IFG), isolated impaired glucose tolerance (IGT) or combination of both IFG and IGT. Insulin resistance of puberty leading to compensatory hyperinsulinemia may serve to facilitate protein anabolism during this period of rapid growth. It is more pronounced in obese children with peripheral insulin resistance. Beta cells increase the insulin secretion in the attempt to maintain blood glucose levels in the normal range. That could lead to the exhaustion of beta cell and consequently to beta cell failure, which is believed to be the main cause of type 2 diabetes.

Objective: The main objective of this study was the estimation of insulin sensitivity and secretion in a cohort of obese adolescents. The secondary objective was to establish the prevalence of prediabetes in this group of patients.

Methods: In a prospective study we recruited 85 obese patients from obesity clinic at University Children's Hospital and 17 normal weight controls. All patients were Caucasian origin, 60M/42F, aged 7.4-18.3 years with at least Tanner 2 stage of puberty. The main inclusion criteria were obesity (defined as BMI >97 th percentile) and puberty. We divided obese patients into groups according to the degree of obesity. Two groups were: moderate obesity group (BMI SDS between 1.5-3) and severe obesity group (BMI SDS>3). Data collections included: personal and family history and physical examination. After the overnight fast we performed oGTT and/or IVGTT. Indices of insulin resistance and secretion were calculated from these tests and glucose tolerance status was established.

Results: The mean BMI was  $32 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$ . Groups were comparable and did not differ by age, gender and pubertal stage. Depending on the criteria we used, insulin resistance was confirmed in 62-100% of obese patients, predominantly in a group with severe obesity. We also identified lower insulin secretion, especially in a group with severe obesity. The oGTT revealed isolated impaired fasting glucose (IFG) in 13.9%,

impaired glucose tolerance (IGT) in 20.8% and combined IFG and IGT only in 2.8% obese patients. Patients in prediabetes group were older ( $14\pm 2.4$  vs  $12.8$ ,  $p=0.05$ ) and had higher glucose levels ( $p<0.001$ ) during the whole oGTT compared to normal glucose tolerance (NGT) group. We noticed female preponderance in prediabetes group despite the fact that there was male predominance in both obese group of patients. Two groups were not different in respect to family history, BMI, lipids and fasting insulin. Insulinogenic index, WBISI and HOMA%B were significantly lower in prediabetes group compared to NGT group ( $p= 0.07$ ,  $0.01$  and  $0.04$  respectively). HbA1c level was measured in 58% of patients and was significantly higher in prediabetes group ( $5.4\pm 0.3$  vs  $5.7\pm 0.4$ ,  $p= 0.002$ ).

Conclusion: We report not only diminished insulin sensitivity, but also lower insulin secretion in our cohort of obese patients. We noticed a strong correlation between the insulin sensitivity expressed through mean HOMA values and the degree of obesity. Prediabetes occurrence was fairly high in our obese adolescents. Further studies should confirm what would be the most appropriate screening tests to diagnose these patients at risk for Type 2 diabetes and initiate the treatment without delay.

**Keywords:** children, adolescents, impaired glucose tolerance, obesity, prediabetes

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Gojaznost.....	1
1.2. Insulinska rezistencija.....	2
1.3. Predijabetes.....	5
1.4. Pubertet i insulinska rezistencija.....	7
1.4.1. Hormon rasta (HR).....	11
1.4.2. Polni hormoni, hiperglikemija i slobodne masne kiseline.....	11
1.5. Posebnosti progresije od insulinske rezistencije do T2D kod dece.....	12
1.6. Tip 2 dijabetesa .....	18
1.6.1. Terapija tipa 2 dijabetesa.....	19
1.7. Mere za procenu insulinske osetljivosti.....	21
1.7.1. Hiperinsulinski euglikemijski klamp i FSIGTT .....	21
1.7.2 Vrednosti insulina našte i tokom oGTT.....	22
1.7.3. Homeostazni metod procene insulinske rezistencije.....	23
1.7.4. Kvantitativni indeks provere insulinske senzitivnosti (QUICKI) .....	24
1.7.5. Indeks insulinske senzitivnosti celog tela (WBISI).....	25
1.7.6. Odnos glikemije i insulina našte (FGIR).....	26
1.8. Procena insulinske sekrecije .....	26
1.8.1. Insulinogeni indeks (IGI).....	27
1.8.2. Dispozicioni indeks (DI).....	27

1.8.3. Prva faza ćelijskog odgovora.....	29
<b>2. HIPOTEZA.....</b>	<b>31</b>
<b>3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>32</b>
<b>4. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>33</b>
4.1. Dizajn sudije.....	33
4.2. Kriterijumi za uključivanje.....	33
4.3. Kriterijumi za isključivanje.....	34
4.4. Anamneza.....	34
4.5. Fizikalni nalaz.....	34
4.6. Laboratorijske analize .....	35
4.7. Testovi opterećenja glukozom.....	36
4.7.1. Oralni test opterećenja glukozom.....	36
4.7.2. Intravenski test opterećenja glukozom.....	37
4.8. Sekrecija insulina.....	37
4.9. Insulinska senzitivnost.....	38
4.10. Formule.....	38
<b>5. STATISTIČKA METODOLOGIJA.....</b>	<b>40</b>
<b>6. REZULTATI.....</b>	<b>41</b>
6.1. Osnovne karakteristike.....	41
6.2. Gojazni pacijenti.....	42
6.3. Normalno uhranjeni pacijenti.....	42
6.4. Pol, uzrast i porođajna težina.....	43

6.5. Porodična anamneza.....	44
6.6. Dojenje.....	45
6.7. Anamneza ishrane .....	46
6.8. Početak gojaznosti.....	49
6.9. Indeks telesne mase i obim struka.....	50
6.10. Pubertet.....	52
6.11. Akantoza.....	53
6.12. Krvni pritisak.....	53
6.13. Lipidni status.....	54
6.14. CRP i hepatogram .....	57
6.15. Bazične vrednosti.....	60
6.16. Glikemije tokom oGTT-a .....	62
6.17. Insulini tokom oGTT-.....	64
6.18. Insulinska senzitivnost/rezistencija.....	65
6.19. Sekrecija insulina.....	67
6.20. HbA1c.....	70
6.21. Analiza prema polu .....	71
6.22. Predijabetes.....	72
<b>7. DISKUSIJA.....</b>	<b>77</b>
7.1. Klinička relevantnost i poređenje sa sličnim studijama.....	77
7.1.1. Klinički i laboratorijski parametri.....	78
7.1.2. Insulinska rezistencija.....	82

7.1.3. Glikemije i insulini tokom oGTT i insulinska sekrecija.....	84
7.1.4. Predijabetes.....	85
7.2. Ograničenja studije.....	88
7.3. Pravci daljih istraživanja.....	88
<b>8. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>90</b>
<b>9. LITERATURA.....</b>	<b>92</b>
<b>11. Spisak skraćenica i definicija.....</b>	<b>112</b>
<b>10. Prilozi.....</b>	<b>114</b>
<b>11. Biografija</b>	

## 1. UVOD

Dijabetes tipa 1 je najčešći oblik dijabetesa u dečjem uzrastu i prisutan je kod 80-95% sve dece obolele od dijabetesa. Javlja se u svim uzrastima, sa mogućim, ranim početkom i kod odojčadi. Bolest je autoimunske etiologije, te ju je nemoguće predvideti, kao ni prevenirati. Ostale vrste dijabetesa su: genetske forme dijabetesa (MODY), a dijabetes tipa 2 (T2D) se u našoj sredini ređe javlja u dečjem uzrastu.

### 1.1. Gojaznost

Gojaznom decom se smatraju ona deca koja su iznad 95 percentila za svoj uzrast. Postoji globalni porast u gojaznosti kod dece [1-2]. U Kanadi, gojaznost koja uzima sve više maha i kod mladih osoba (definisana kao BMI > 95 percentila) porasla je sa 5% (oba pola) u 1986. godini na 13,5% za dečake i 11,8% za devojčice u 1996. godini [3]. Podaci iz 2008 godine govore da je u Americi prevalenca gojaznosti 16.9%, dok svako treće dete ima telesnu težinu iznad 85 percentila za uzrast [4]. Stopa gojaznosti je 8,3 puta viša kod one dece koja dnevno gledaju televiziju više od pet sati u poređenju sa onom decom koja je gledaju 2 h ili manje [5]. Samo 22% američke dece ispunjavaju preporuke za osnovni nivo aktivnosti, a 25% vodi sedentarni način života [6]. Veličina porcije hrane i osvežavajućih napitaka se više nego udvostručila u poslednje dve decenije, a većina restorana sa brzom hranom nudi dva obroka po ceni jednog ili 20% veće porcije uz kupovinu bezalkoholnog slatkog pića [7].

Tokom poslednjih 30 godina, broj dece, koja se dijagnostikuju kao gojazna se povećao za 100% [8]. Populacione studije potvrđuju da paralelno sa povećanjem gojaznosti kod dece raste i predijabetes i tip 2 dijabetesa. Pretpostavlja se da u patogenezi tipa 2 dijabetesa kod dece postoje dva ključna faktora: insulinska rezistencija i smanjena insulinska sekrecija.

## 1.2 Insulinska rezistencija

Globalno povećanje gojaznosti dece i adolescenata eksponencijalno povećava rizik nastanka insulinske rezistencije i tipa 2 dijabetesa (T2D). Insulinska rezistencija (IR) predstavlja neoseljivost perifernih tkiva (mišić, jetra, masno tkivo) na dejstvo insulina. Da bi se održala glukozna homeostaza, ćelije pankreasa kao kompenzatorni mehanizam povećavaju sekreciju insulina što dovodi do hronične hiperinsulinemije [9-12]. U tom pokušaju da postigne adekvatnu sekreciju insulin, beta ćelija progresivno propada, što se smatra glavnim uzrokom nastanka T2D [13-14]. Longitudinalne studije u adultnoj populaciji su potvrdile da je insulinska rezistencija značajan prediktivni faktor za nastanak T2D [15]. Ispitivanja gojazne dece su potvrdila da je insulinska rezistencija povezana sa poremećajima u metabolizmu glukoze, kao što je poremećaj tolerancije ili T2D. Navedeni podaci sve više govore u prilog značaja insulinske rezistencije u patogenezi T2D i kod dece [12]. Pošto je IR veoma važan faktor rizika za razvoj T2D kod dece, pravovremeno postavljanje dijagnoze bi bilo od neprocenjivog značaja. Visoko rizičnu decu bi mogli da uključimo u programe prevencije T2D [16]. Insulinska rezistencija ima ključnu ulogu u nastanku metaboličkog sindroma (sindrom X) [9]. Insulinska rezistencija je udružena sa visceralnom gojaznošću i karakteristikama metaboličkog sindroma, kao i abnormalnostima lipidnog profila, hipertenzijom i kardiovaskularnim bolestima. Takođe, kod dece i adolescenata sa najvišim stepenom insulinske rezistencije postoji udruživanje svih faktora kardiovaskularnih rizika, što sugeriše na mogućnost ranije pojave adultne kardiovaskularne bolesti [15].

Iz gore navedenih razloga, neophodne su pogodne i pouzdane metode procene insulinske senzitivnosti u ovoj grupi dece sa visokim rizikom. Na taj način se može potvrditi postojanje insulinske rezistencije, iznaći udruženi faktori, proceniti progresija tokom vremena, ali i primenjeni efekti promene načina života i farmakološke terapije [17].



**Tabela 1.** Dijagnoza i klasifikacija dijabetesa

<b>Dijabetes</b>	
Glikemija našte  ili  glukoza u plazmi u 120 min OGTT-a *	$\geq 7.0$   $\geq 11.1$
<b>Poremećaj tolerancije glukoze , PTG</b> ( <i>Impaired glucose tolerance, IGT</i> )	
Glikemija našte  i  glukoza u plazmi u 120 min OGTT-a *	$< 7.0$   $\geq 7.8$ i $< 11.1$
<b>Oštećena glikemija našte, OGN</b> ( <i>Impaired fasting glucose IFG</i> )	
Glikemija našte u plazmi  i  glukoza u plazmi u 120 min OGTT-a	6.1 do 6.9   $< 7.8$

U gornjoj tabeli je data definicija *Američke asocijacije za dijabetes i Svetske zdravstvene organizacije* [18]. Međutim, 1997. i 2003., Ekspertski komitet za dijagnozu i klasifikaciju dijabetesa je izdao novu definiciju za oštećenu glikemiju našte (OGN) od 5.6–6.9 , dok se definicija poremećene tolerancije glukoze nije menjala [19-20]. Takođe, uporedo sa određivanjem glikemija, mnoge prospektivne studije su analizirale HbA1c kao parametar koji bi predvideo dijabetes. Pokazana je snažna korelacija između nivoa hemoglobina A1c i kasnije pojave dijabetesa. Metaanaliza 16 studija preseka, koja je uključila 44,203 osobe, koje su praćene u proseku 5.6 godina je pokazala da oni kod kojih je HbA1c bio između 5.5-6% imaju značajno veći rizik za razvoj dijabetesa. Petogodišnja incidenca se kretala od 9 to 25%. One osobe koje su imale A1C u opsegu od 6.0–6.5% su imale petogodišnji rizik za razvoj dijabetesa

između 25–50%, a relativni rizik je bio 20 puta veći u odnosu na one ispitanike koji su imali A1C od 5.0% [21]. U populacionim studijama koje su uključivale odrasle osobe afričko američkog porekla i osobe bele rase koji nisu imali dijabetes, bazični A1C je bio bolji prediktivni faktor nastanka dijabetesa i kardiovaskularnih događaja nego glikemija našte [22]. Druge analize su pokazale da HbA1c od 5.7% korelira visokom riziku za nastanak dijabetesa opisanom u DPP studiji (Diabetes Prevention Program) [23-28]. Na osnovu ovih istraživanja, možemo pretpostaviti da bi A1C u opsegu od 5.7 – 6.4% bio dobar kriterijum za identifikaciju osoba koje su u riziku da razviju dijabetes [29].

Epidemiološke razlike između oštećene glikemije našte (OGN) i poremećaja tolerancije glukoze (PTG) sugerišu nam da različiti patofiziološki mehanizmi doprinose premećaju glukozne homeostaze [31-33]. Tokom standardnog opterećenja glukozom, po definiciji, većina ljudi sa izolovanim PTG će imati glikemije našte slične onima koji imaju normalnu toleranciju glukoze. Međutim, nakon oralnog opterećenja glukozom dolazi do porasta glukoze tokom celog testa, a glukoza ostaje povišena i nakon 120 minuta. Nasuprot njima, kod osoba koje imaju izolovano OGN, glukoza našte je povišena (5.5-6.9). Ne samo da je bazična glikemija viša u odnosu na one osobe koje imaju NTG i PTG, već se to održava i u 30 i 60 min oralnog testa opterećenja glukozom. Nakon toga, kod osoba sa izolovanom OGT dolazi do pada i normalizacije glukoze u 120 minutu. Ove dve vrlo različite krive tolerancije glukoze predstavljaju različite patofiziološke poremećaje u glukoznoj homeostazi izolovane OGN i izolovanog PTG. Jer, bez obzira što su i OGN i PTG odraz stanja insulinske rezistencije, razlikuju se u odnosu na njeno mesto i mehanizam delovanja. Osobe sa izolovanim OGN predominantno imaju insulinsku rezistenciju u jetri, a normalnu insulinsku senzitivnost u mišićima. S druge strane, osobe koje imaju izolovan PTG imaju normalnu ili vrlo blago sniženu insulinsku senzitivnost u jetri, ali umerenu ili vrlo izraženu insulinsku rezistenciju u mišićima. Stoga, nije čudno da osobe kod kojih postoji kombinacija OGN i PTG imaju insulinsku rezistenciju i na nivou jetre i mišića.

Obrazac insulinske sekrecije se takođe razlikuje kod osoba sa OGN i PTG. Osobe sa izolovanim OGN imaju smanjenje prve faze insulinskog odgovora (0-10 min) tokom intravenskog opterećenja glukozom, kao i snižen insulinski odgovor tokom prvih

30 minuta oralnog opterećenja glukozom. Nasuprot tome, kasna faza insulinske sekrecije, tj odgovora tokom oralnog testa opterećenja (60-120 minut) je normalna kod izolovanog oštećenja glikemije našte. Kod izolovanog poremećaja tolerancije glukoze takođe postoji poremećaj rane faze insulinske sekrecije tokom oralnog testa opterećenja glukozom, ali je smanjenje kasne faze insulinske sekrecije još drastičnije.

Kombinacija hepatične insulinske rezistencije i smanjene insulinske sekrecije u izolovanoj OGN doprinosi povišenom stvaranju hepatične glukoze koja dovodi do povišenja glikemije nakon noćnog gladovanja. Smanjenje prve faze insulinskog odgovora u kombinaciji sa hepatičnom insulinskom rezistencijom dovodi do preteranog inicijalnog rasta glikemije tokom prvog sata oralnog testa opterećenja glukozom. Ipak, očuvana kasna faza insulinske sekrecije u sadejstvu sa normalnom mišićnom insulinskom senzitivnošću omogućava vraćanje glikemije na nivo koji je postojao pre opterećenja glukozom kod osoba sa izolovanim OGN. Nasuprot tome, kod izolovanog PTG postoji poremećaj kasne faze insulinske sekrecije, koji rezultira u produženoj hiperglikemiji i nakon opterećenja glukozom [34].

### 1.3 Predijabetes

Predijabetes je stanje izmenjene tolerancije glukoze, povezano sa visokim rizikom progresije u tip 2 dijabetesa i kod odraslih i kod dece. Karakteriše ga izolovana povišena glikemija našte, izolovani poremećaj tolerancije glukoze ili kombinacija ova dva poremećaja [35].

Prevalenca predijabetesa kod dece i adolescenata varira zavisno od ispitivane populacije. U Americi je u rasponu od 4.1–4.5% kod dece u opštoj populaciji pa sve do 25% u endokrinološkim ambulancama [31-32]. Na osnovu podataka iz 1999–2000 i 2001–2002 *National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES)*, najnoviji podaci pokazuju da je poremećaj tolerancije glukoze 11% [4]. Pretpostavlja se da je prevalenca predijabetesa u Srbiji kod selektovane grupe ispitanika, kao što su oni koji se javljaju u endokrinološke ambulante oko 15.9% [38]. U poslednjih 20 godina, konstatuje se dramatičan porast poremećaja tolerancije glukoze od 1.76% u 1998. do

23% u 2008.[15]. Ovo povećanje incidence prati epidemiju gojaznosti i češće je kod dece koja imaju pozitivnu porodičnu anamnezu za dijabetes. Ipak, patofiziologija predijabetesa i progresija u tip 2 dijabetesa kod dece nije sasvim razjašnjena [39-41]. Dosadašnja ispitivanja koja su koristila različite istraživačke metodologije su dala protivurečne rezultate. Ona gojazna deca i adolescenti koji su imali poremećaj tolerancije glukoze su imala veći indeks telesne mase i lošije našte određivane indekse insulinske rezistencije u poređenju sa onima koji su imalu normalnu toleranciju glukoze. Međutim, insulinska sekrecija je bila slična kod obe grupe [42]. Vrednost HbA1c između 5.7-6.4% predložena kao dijagnostički kriterijum za dijagnozu predijabetesa u adultnoj populaciji [20-22].

*SEARCH for Diabetes*, istraživanje koje su sproveli *Dabelea i sar.* je analiziralo pojavu dijabetesa kod dece i adolescenata tokom osam godina praćenja [43]. Pokazano je da je prevalenca tipa 2 dijabetesa ne samo kod adolescenata, već i kod dece u ranijim stadijumima puberteta u SAD, drastično povećana za 35% tokom osmogodišnjeg perioda. Ovo ispitivanje je prvo koje je potvrdilo porast prevalence T2D i u opštoj populaciji, a ne samo kod visoko selektovanih grupa, kao što su pacijenti koji se pregledaju u endokrinološkim ambulancama. Takođe je značajan zaključak bio da ovaj porast postoji kod svih etničkih populacija, a ne samo kod određenih etničkih grupacija, kao što su ljudi crne rase ili hispanoamerikanci. U ovu analizu su uključeni podaci istraživanja prikupljeni 2001. i 2009. u 38 pokrajine, 5 država i u rezervatima.

U 2001. godini, samo 588 slučajeva tipa 2 dijabetesa je dijagnostikovano kod 1.7 milion dece uzrasta 10 do 19 godina, što čini prevalencu od 0.34 na 1000. Do 2009. godine prevalenca je porasla na 0.46 za 1000, tj 810 slučajeva u populaciji od 1.8 milion. Najveći porast je zabeležen među hispanoamerikancima (prevalenca je bila 0.45 na 1000 ispitanika u 2001, a 0.79 u 2009 godini ;  $P < 0.01$ ), zatim ljudima crne rase (sa 0.95 na 1.06 na 1000;  $P = 0.02$ ), ali takođe i među ljudima bele rase (sa 0.14 na 0.17 na 1000;  $P < .001$ ); jedino nisu primećene značajne razlike u porastu prevalencije kod ljudi azijske rase ( $P = 0.73$ ) i američkim indijancima ( $P = 0.83$ ) [43-44].

Smatra se da je porast tipa 2 dijabetesa i odraz veće učestalosti gestacionog dijabetesa kod trudnica i da izloženost povišenim nivoima glikemije tokom trudnoće

utiče na fetalno programiranje ćelija. Takođe, gestacioni dijabetes može uticati na raniju pojavu tipa 2 dijabetesa nakon trudnoće [45]. Pretpostavlja se da prevencija tipa 2 dijabetesa kod mladih zahteva promenu životnog stila, koji mora da se primeni i održava veoma rano u životu, najverovatnije već pre trudnoće. To podrazumeva i optimiziranje prirasta težine majke i specijalni način ishrane tokom trudnoće, promovisanje dojenja i principa zdrave ishrane i fizičku aktivnost od najranijih dana. Posebni razlog za zabrinutost oko sve češće pojave tipa 2 dijabetesa kod dece su bili podaci *TODAY* studije koji su pokazali da adolescenti sa tipom 2 dijabetesa imaju agresivniju formu bolesti nego odrasli, sa daleko većim rizikom od komplikacija [46-48].

#### 1.4. Pubertet i insulinska rezistencija

Kod dece se tokom puberteta javlja prolazna insulinska rezistencija. Ona predstavlja fiziološko stanje, a ne poremećaj. Smanjena insulinska senzitivnost tokom puberteta uzrokuje kompenzatornu sekreciju insulina [49-50].

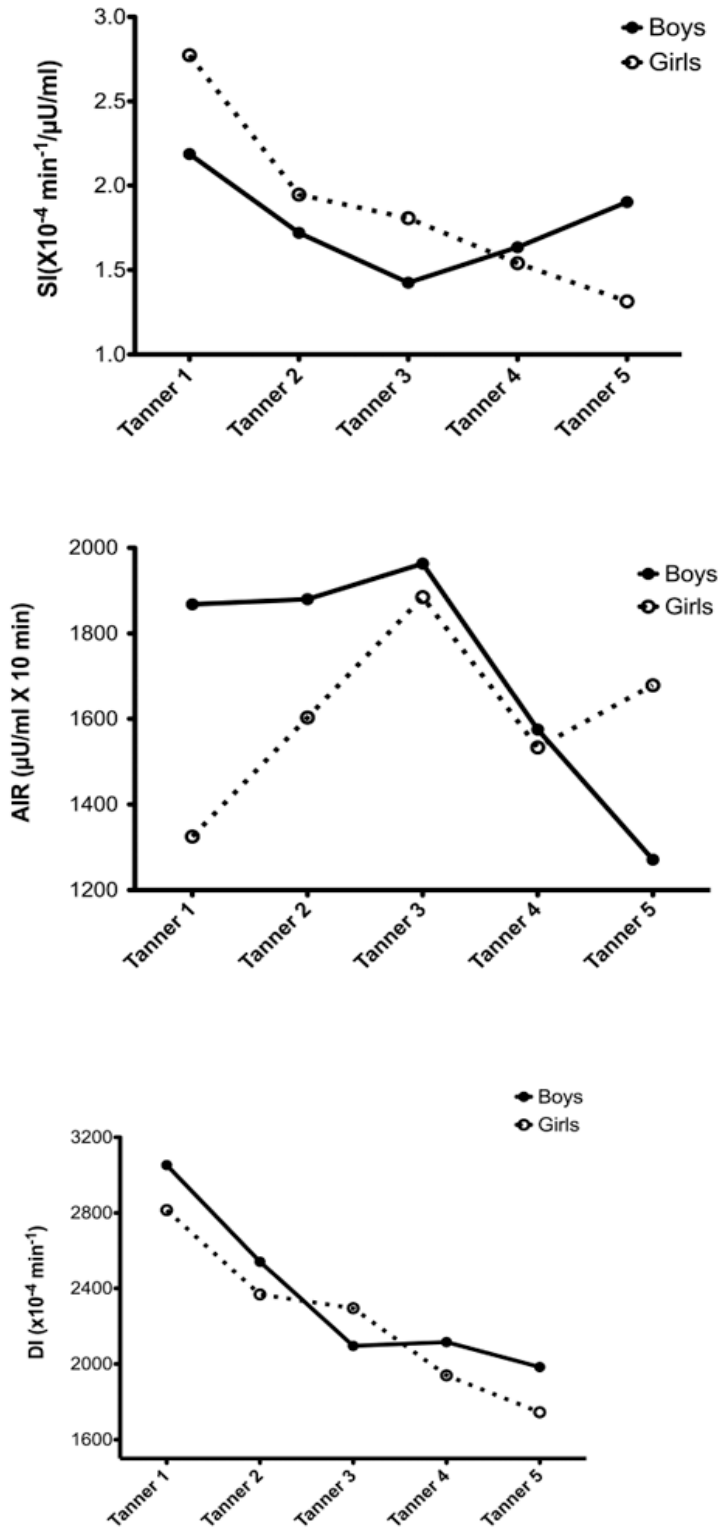
Pokazano je da se insulinska rezistencija povećava sa početkom puberteta, kulminira u trećem stadijumu po *Taneri* i vraća se na prepubertetski nivo na kraju puberteta. *Amiel* je pokazala da postoji smanjenje insulinske senzitivnosti za 30% tokom puberteta. Ove promene u aktivaciji i sekreciji insulina su najverovatnije povezane sa anaboličkim efektima insulina i hormona rasta tokom ubrzanog rasta u pubertetu [51-52]. Iako su neka ispitivanja sugerisala da je promena insulinske senzitivnosti posledica promene u distribuciji masti, novija ispitivanja su pokazala isti stepen smanjenja insulinske senzitivnosti i kod mršave i gojazne dece .

Pubertet je rizično doba za razvoj tipa 2 dijabetesa, jer prolazna insulinska rezistencija predstavlja dodatni stres za beta ćelije pankreasa. Stoga je adolescencija još bitnija kod gojazne dece zbog rizika za pojavu T2D. Kod dece u pubertetskom uzrastu procena da li je insulinska rezistencija fiziološka ili patološka može da pomogne u očuvanju funkcije beta ćelije pankreasa. Pošto i gojaznost i pubertet imaju ulogu u razvoju insulinske rezistencije, otkrivanje povišene insulinske rezistencije koja je u patološkom opsegu, je veoma značajno, naročito kod gojaznih adolescenata. Step

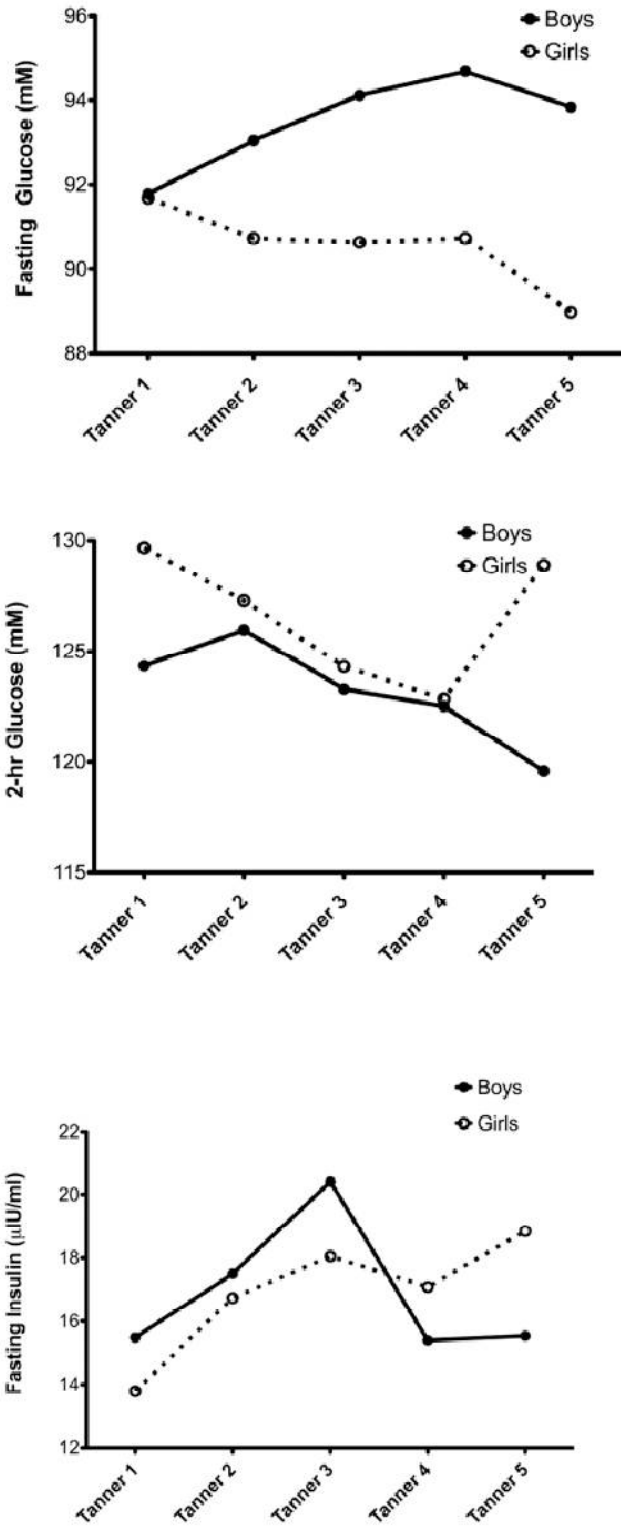
insulinske rezistencije kod devojčica je viši u odnosu na dečake istog uzrasta, ali je studija *Morana* i autora čak pokazala da te razlike nestaju ukoliko je ITM preko 27 kg/m<sup>2</sup> [53].

Tranzicija tokom puberteta je doba u kome se brze i dinamične promene dešavaju na svim nivoima, uključujući regulaciju hormona, promene u masnom tkivu i njihovoj distribuciji, kao i povećanu rezistenciju na insulin. Insulinska senzitivnost je najviša na početku puberteta (Taner1) i dostiže najniži nivo u središnici puberteta (Taner 3) da bi dostigla prepubertetske nivoe na kraju pubertetske maturacije (Taner5). Goran je pokazao da postoji longitudinalno smanjenje insulinske senzitivnosti u toku pubertetske tranzicije od prvog do trećeg stadijuma po *Taneru* 32%. Kod adolescenata bele rase sekrecija insulina se kompenzatorno povećava da bi kompenzovala tranzitorni pad u insulinskoj senzitivnosti [49].

Kod adolescenata koji nisu dijabetičari, insulinska rezistencija je adaptivni evolucionarni mehanizam koji doprinosi anaboličnom rastu. To je potvrđeno kod euglikemijsko-hiperinsulinskih studija koje pokazuju da su adolescenti rezistentniji na insulin nego deca pre puberteta i odrasli [50-53]. Uz to, insulinska rezistencija u pubertetu primarno se pojavljuje na nivou prenosa glukoze, a manje utiče na deponovanje proteina i inhibiciju lipolize. Analizirajući veliku grupu gojazne dece tokom svih stadijuma puberteta, *Goran* sa autorima je određivao insulinsku senzitivnost kod dečaka u ranijim stadijuma puberteta i potvrdio njeno smanjenje u početnim fazama puberteta, a vraćanje u normalni nivo pred kraj puberteta. U ranom pubertetskom stadijumu, kompenzatorno povećanje prve faze insulinske sekrecije je bilo adekvatno u ranijim stadijumima puberteta, ali nakon trećeg stadijuma puberteta po *Taneru* je došlo do smanjenja akutne faze insulinske sekrecije. Krajnji efekat je bilo smanjenje dispozicionog indeksa tokom puberteta i kod devojčica i decaka [49]. Adolescenti sa T1D imali su 33-42% manju insulinsku osetljivost u poređenju sa grupom nedijabetičara, gde su devojčice generalno ispoljavale veću insulinsku rezistenciju nego dečaci [54]. Na grafikonu 1 i 2 su prikazane promene insulinske senzitivnosti, prve faze insulinskog odgovora i funkcije beta ćelije tokom puberteta [55].



**Grafikon 1.** Promene u insulinskoj senzitivnosti, dispozicionom indeksu i AIR, Kelly L, *J Pediatr.* 2011 ; 158(3): 442–446



**Grafikon 2.** Promene u glukozi i insulinu našte, kao i glukozi u drugom satu oGTT-a.

*Kelly L. J Pediatr. 2011; 158(3): 442–446*



#### 1.4.1 Hormon rasta (HR)

Pubertet je vreme ubrzanog rasta koje se karakteriše sa visokim nivoima hormona rasta u serumu [56]. Hormon rasta takođe doprinosi povećanoj insulinskoj rezistenciji. Kod tinejdžera koji ne boluju od dijabetesa, povećana insulinska rezistencija u pubertetu kompenzuje se povećanom insulinskom sekrecijom što dovodi do stimulacije proteinskog anabolizma [57].

Insulin je važan u generisanju IGF-1 [58]. Najveći deo cirkulišućeg IGF-1 je hepatičnog porekla i hipoinsulinemija u portalnoj cirkulaciji može da dovede do intenziviranja lučenja hormona rasta. Ovaj efekat nastaje preko smanjenja aktivnosti receptora za hormon rasta i smanjenja nivoa vezujućeg proteina za HR (GHBP) pa se na taj način smanjuje produkcija IGF-1. IGFBP1 je obrnuto regulisan od strane insulina i kod zdravih adolescenata on se smanjuje u fazama podmaklog puberteta kao posledica fiziološkog povećanja insulinske sekrecije u portalnoj cirkulaciji [59-61].

#### 1.4.2 Polni steroidni hormoni, hiperglikemija i slobodne masne kiseline

Povećane koncentracije polnih steroidnih hormona tokom puberteta mogle bi takođe biti jedan od razloga za povećanu insulinsku rezistentnciju. Ovo, međutim, izgleda nije glavni faktor koji tome doprinosi, jer nivoi polnih steroidnih hormona su viši kod odraslih koji imaju manji stepen insulinske rezistencije.

Slobodne masne kiseline (SMK) deluju kao periferni antagonisti insulinskog dejstva i još više pogoršavaju insulinsku rezistenciju tako što sprečavaju iskorišćavanje glukoze posredstvom insulina u perifernom tkivu [62-63].

Epidemiološka studija koja se bavila komplikacijama dijabetesa (EDC) predložila je skor insulinske rezistencije zasnovan na kliničkim faktorima rizika kod odraslih sa juvenilnim tipom dijabetesa. Klinički faktori koji bi mogli biti od koristi za procenjivanje insulinske rezistencije potvrđivani su primenom studija euglikemijskog hiperinsulinskog klampa. Faktori koji su analizirani su bili hipertenzija, odnos struka i

kuka (WHR), trigliceridi, nivo HDL-a i holesterola, porodična anamneza za tip 2 dijabetesa i glikemijska kontrola. Najbolji klinički predskazatelji insulinske rezistencije kod ispitanika sa T1D bili su: povišen WHR, prisustvo hipertenzije, porodična anamneza za T2D i nivoi HbA1c [64].

### 1.5 Posebnosti progresije od insulinske rezistencije do tipa 2 dijabetesa kod dece

Progresija od insulinske rezistencije preko poremećaja tolerancije glukoze do tipa 2 dijabetesa zavisi od odnosa između insulinske rezistencije i sekrecije. Hiperglikemija se javlja kada sekrecija insulina iz beta ćelije prestane da prati insulinsku rezistenciju. Tranzicija iz predijabetesa u dijabetes kod odraslih sa tipom 2 dijabetesa je obično postepena i traje 5-10 godina [65]. Rano javljanje tipa 2 dijabetesa kod dece ukazuje na mogućnost daleko bržeg progresa kod dece, tj. veoma kratak period tranzicije između poremećaja tolerancije glukoze i tipa 2 dijabetesa. Kod dece se prelazak iz PTG/OGN u T2D javlja brže nego kod odraslih i dešava se tokom 12-21 meseci. Kod adultne, insulinski rezistentne populacije smatra se da propada oko 7% beta ćelija godišnje [48]. Razlike u karakteristikama tipa 2 dijabetesa kod dece i odraslih prikazane su u Tabeli 2.

Postoje radovi koji govore da je i pored očuvane sekrecije insulina inicijalno stepen propadanja beta ćelija kod dece oko 15% godišnje [17]. Sekrecija insulina zavisi od mase beta ćelija i njihove sekretorne sposobnosti, a to je uslovljeno genetikom, ali i faktorima sredine, kao i povišenim nivoima slobodnih masnih kiselina. Pokazano je da viši nivoi SMK dovode do smanjenja prve faze insulinskog odgovora nakon opterećenja glukozom [62-63]. Nakon što insulinska rezistencija dovede do hiperglikemije, posredstvom inflamacije može doći do dalje apoptoze beta ćelija.

**Tabela 2.** Karakteristike Tipa 2 dijabetesa kod dece i odraslih

Karakteristike	Podaci iz TODAY studije	Odrasli
Gojaznost	Česta  Loš odgovor na promenu stila života	Česta  Odgovor na promenu stila života je uspešniji kod starijih
Funkcija beta ćelije pankreasa	20%-35% pad godišnje	7%-11% pad godišnje
Inicijalni odgovor na monoterapiju metforminom	Kratkotajno poboljšanje glikemijske kontroe kod oko 50% ispitanika	Održavanje povoljnog glikemijskog odgovora je duže kod starijih
Mikroalbuminurija	6.3% inicijalno  16.6% tokom 4 godine  Dugoročni podaci ne postoje	38% UKPDS učesnika nakon 15 godina; dijabetska nefropatija u oko 20%-40% odraslih sa T2D  Vodeći uzrok HBI
Hipertenzija	11.6% inicijalno  33.8% tokom 4 godine  Dugoročni podaci ne postoje	Česta (67% odraslih sa T2D)
Dislipidemija	Trigliceridi $\geq 150$ mg/dL ili  LLM: 23.3% nakon 3 god  LDL-C $< 100$ mg/dL:  55.9% nakon 3 god LDL-C $\geq 130$ mg/dL ili  LLM: 10.7% nakon 3 god  Dugoročni podaci ne postoje	Trigliceridi $\geq 150$ mg/dL: $> 50\%$ odraslih  LDL-C $< 100$ mg/dL manje od trećine muškaraca i 20% žena
Retinopatija	13.7% nakon 2.8 godina trajanja dijabetesa	12.6% 3 godine nakon postavljene dijagnoze
Simptomi depresije	15%	17.6%

*Mayo Clin Proc. June 2014; 89(6):806-816*

U longitudinalnim studijama pedijatrijske populacije, studije preseka su pokazale da insulinska rezistencija dodatno uništava već oštećene beta ćelije. Deca koja su razvila tip 2 dijabetesa po postavljanju dijagnoze imaju niže nivoe insulina. Kod gojazne dece pad dispozicionog indeksa od  $>30\%$  postoji već u gornjem opsegu normalne tolerancije glukoze. Štaviše, pokazano je da ukoliko je glukoza u 60 min oGTT  $>8.6$  mmol /L, gojazni adolescenti imaju snižen dispozicioni indeks čak iako nemaju smanjenu toleranciju glukoze u 120 minutu. [66]. Iako su ukupni sekretorni kapacitet insulina i prva faza insulinske sekrecije veći kod mlađih u odnosu na adultnu populaciju, postoji postepen pad u prvoj i drugoj fazi insulinske sekrecije tokom progresije od normalne tolerancije glukoze (NTG) do poremećene tolerancije glukoze (PTG) i tipa 2 dijabetesa.

*Giannini* je analizirao progresiju beta ćelijske disfunkcije kod gojaznih i pokazao da može da dođe do normalizacije tolerancije glukoze kod 50% dece koja su prethodno imala poremećaj tolerancije glukoze. Poremećaj fiziološkog balansa između insulinske senzitivnosti (koja se odnosi na insulinsku aktivnost u perifernim tkivima) i insulinske sekrecije (koja se odnosi na funkciju beta ćelije) izgleda da je ključni patofiziološki faktor neophodan za razvoj poremećaja tolerancije glukoze, kao i tipa 2 dijabetesa [67]. Ipak, pad insulinske senzitivnosti se smatra jednim od inicijalnih poremećaja u metabolizmu glukoze, a poremećaj funkcije beta ćelija je neophodan odlučujući faktor za nastanak tipa 2 dijabetesa. Stoga bi patofiziologiju nastanka T2D mogli bolje opisati kao kontinuirani progresivni pad insulinske senzitivnosti i sekrecije. Beta ćelija tokom dana luči bazalnu količinu insulina, a kao odgovor na povišenje glikemije nakon svakog obroka dodatno se povećava sekrecija insulina. Balans između delovanja i sekrecije insulina održava normalnu glikemiju kod dece i odraslih osoba. Ukoliko nastupi propadanje funkcije beta ćelije, taj odgovor u odnosu na povećan unos glukoze više ne postoji. Propadanje beta ćelije može biti uzrokovano progresivnim propadanjem ćelijske mase ili pak funkcionalnim defektom kada beta ćelija izgubi sposobnost da luči količine insulina shodno potrebama. Iako su ispitivanja pokazala potencijalnu ulogu propadanja beta ćelija kao uzrok T2D, progresivna disfunkcija beta ćelija takođe može da ima ključnu ulogu u nastanku T2D [68].

Funkciju beta ćelije možemo da izrazimo kao odnos relativnog lučenja insulina u odnosu na postojeću insulinsku rezistenciju (definisano kao dispoziциони indeks, DI). Propadanje beta ćelije se klinički karakteriše kao progresivna nemogućnost sekrecije insulina koji bi uklonio višak glukoze iz cirkulacije [68].

Weiss je pokazao da kod gojaznih adolescenata sa PTG i T2D postoji progresivni gubitak prve faze beta ćelijskog odgovora, u poređenju sa onom decom koja imaju sličan stepen insulinske rezistencije, ali očuvanu toleranciju glukoze. Gojazni adolescenti sa povišenom glukozom našte uglavnom imaju rano oštećenje prve faze insulinske sekrecije, dok se veći stepen periferne insulinske rezistencije i smanjenje prve faze insulinskog odgovora viđa kod onih osoba koje imaju PTG. Kod adolescenata kod kojih postoji i OGN i PTG smatra se da postoji i dodatni defekt u osetljivosti glukoze u drugoj fazi ćelijskog odgovora [65].

Postojanje predijabetesa je veoma značajan faktor rizika sa razvoj T2D kod mladih osoba [13]. Međutim, za razliku od odraslih osoba, neće svaki gojazni adolescent sa hiperglikemijom razviti T2D. U kohorti od 75 gojaznih adolescenata sa NGT, povišeni bazični HbA1c i dobijanje u težini su bili prediktorni faktori za razvoj PTG [65].

U radu koji se bavi evolucijom nastankom insulinske rezistencije kod mladih sa tipom 2 dijabetesa sugerisano je da postoje četiri tipa ispitanika i njihova progresija ka tipu 2 dijabetesa [70].

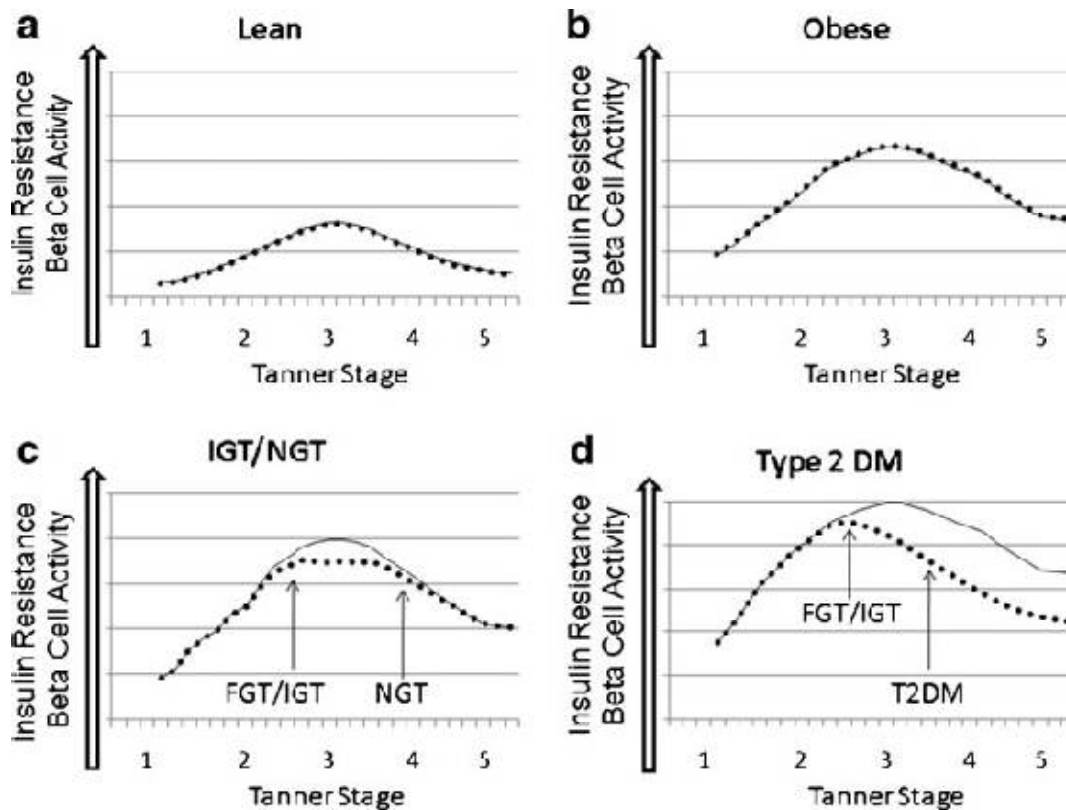
1) PRVI TIP: Kod mršavih osoba insulinska senzitivnost se smanjuje tokom puberteta, ali je prati odgovarajući porast lučenja insulina iz pankreasa (Grafikon 3a).

2) DRUGI TIP: Kod gojazne dece koja imaju negativnu porodičnu anamnezu za T2D a minimalne i neznatne abnormalnosti u poremećajima masti postoji smanjena insulinska senzitivnost, ali i adekvatna regulacija, te dolazi do kompenzatornog povećanja lučenja insulina tokom puberteta (Grafikon 3b).

3) TREĆI TIP: Kod gojazne dece sa umereno izmenjenim poremećajem razgradnje masti, insulinska senzitivnost se takođe smanjuje tokom puberteta, ali je ne prati adekvatna sekrecija insulina. Kao posledica nastaje ili oštećena glikemija našte ili

poremećaj tolerancije glukoze. Međutim, nakon završetka puberteta dolazi do oporavka i normalizacije insulinske senzitivnosti. Ti adolescenti više nemaju hiperglikemiju, jer pankreas može ponovo da zadovolji potrebe za insulinom. Moguće da je prolazni PTG u ovih adolescenata analogan gestacionom dijabetesu. Ta sličnost nam nagoveštava i upozorava nas da će ta populacija biti u većem riziku da razvije dijabetes kasnije u životu, u poređenju sa onim adolescentima koji su imali normalnu toleranciju glukoze. (Grafikon 3c).

4) ČETVRTI TIP: Na kraju, kod one grupe dece koja razviju tip 2 dijabetesa postoji smanjena insulinska senzitivnost, ali stres kom je pankreas izložen tokom puberteta, dovodi do rapidnog pada u funkciji beta ćelija. Kod te dece čak i sa završetkom puberteta kada se njihova insulinska senzitivnost opet poveća, insuficijencija beta ćelija pankreasa se održava i hiperglikemija ostaje i u odraslom dobu (Grafikon 3 d).



**Grafikon 3.** Mehanizam insulinske rezistencije (*Cree-Green M, Curr Diab Rep (2013) 13:81-88*)

Kod dece sa poremećajem tolerancije glukoze prva faza insulinskog odgovora je za 40% niža nego kod dece sa normalnom tolerancijom glukoze, dok je druga faza sekrecije insulina očuvana. Ukoliko su prisutni udruženi poremećaj tolerancije glukoze i oštećena glikemija našte postoji smanjenje insulinske sekrecije u obe faze, 55% u prvoj i 30% u drugoj fazi. Kod manifestnog dijabetesa, insulinom stimulisana dispozicija glukoze je smanjena za 30%, prva faza ćelijskog odgovora za 75%, a druga faza za 65% u poređenju sa decom koja imaju normalnu toleranciju glukoze. Ovi nalazi nam govore da deca koja imaju kombinaciju povišene glikemije našte i poremećenu toleranciju glukoze imaju veći rizik od tipa 2 dijabetesa, od one koja imaju samo jedan od ova dva izolovana poremećaja [70]. Glukozni dispozicioni indeks (DI), parametar koji pokazuje funkciju beta ćelije je proporcionalno smanjenju senzitivnosti insulina bio snižen za

40% kod PTG, za 47% kod OGN i za 47% ukoliko su postojala oba poremećaja. Kod dece sa tipom 2 dijabetesa je bio smanjen za 80%.

**Tabela 3 .** Kriterijumi visokog rizika za dijabetes

Glikemija našte od 5.6 do 6.9 [OGN]
Glikemija u toku OGTT-a u 120. minutu od 7.8 do 11.0 [PTG]
HbA1c 5.7–6.4%

#### 1.6 . Tip 2 dijabetesa

Tip 2 dijabetesa je hronično progresivno stanje disfunkcije beta ćelije koju karakteriše insulinska rezistencija i hiperglikemija. Procenjuje se da je 8% do 45% skorije dijagnostikovanih dijabetesa kod dece uzrokovano tipom 2 dijabetesa. Studija *SEARCH* koja je ispitivala učestalost dijabetesa kod mladih je procenila da je prevalenca T2D kod dece mlađe od 20 godina 0.22 na 1000 ispitanika. Najveća prevalenca je pokazana u grupi adolescenata, od 0.42 na 1000 ispitanika [44].

Faktori rizika za T2D kod dece su slični kao kod odraslih. Gojaznost je najvažniji faktor rizika koji se može sprečiti jer deca sa tipom 2 dijabetesa su uvek gojazna. Pozitivna porodična anamneza postoji čak kod 90% dece i adolescenata. Klinički pokazatelji mogu biti dodatni faktori rizika za dijabetes. Prisustvo akantozne nigrikans i sindroma policističnih ovarijuma sugerise postojanje insulinske rezistencije. Kao što je već napomenuto pubertet je još jedan od faktora rizika za nastanak tipa 2 dijabetesa zbog povećane sekrecije hormona rasta i polnih hormona [39-42].



### 1.6.1. Terapija T2d

Ne postoje preporuke za medikamentozno lečenje gojaznosti kod dece, a u terapiji tipa 2 dijabetesa kod adolescenata jedini registrovani lekovi su metformin i glitazoni.

#### a) Metformin

Metformin je oralni hipoglikemijski agens koji se koristi u lečenju T2D više od 40 godina. Glavni način njegovog delovanja sastoji se u smanjenju proizvodnje hepatične glukoze, primarno putem sprečavanje glukoneogeneze i eventualne glikogenolize. Tačan mehanizam smanjivanja proizvodnje hepatične glukoze ostaje nejasan, ali primarno mesto delovanja izgleda da je aktiviranje AMPK u mitohondrijima hepatocita [71]. Metformin poboljšava perifernu insulinsku osetljivost u manjoj meri tako što povećava transformaciju glukoze u glikogen i sintezu lipida u pristustvu insulina. Takođe pomaže prenos glukoze u skeletnu muskulaturu u odsustvu insulina. Uz to, metformin smanjuje gastrointestinalnu apsorpciju glukoze i indirektno poboljšava odgovor  $\beta$ -ćelija pankreasa na glukozu smanjenjem toksičnosti glukoze i nivoa slobodnih masnih kiselina [72].

#### b) Tiazolidinedioni (TZD-oni)

Mada metformin deluje na poboljšanje intolerancije glukoze tako što poboljšava insulinsku osetljivost u jetri i mišićima za 5-40% (prosečno 25%), njegovo primarno dejstvo je da smanji proizvodnju hepatične glukoze smanjenjem glukoneogeneze i glikogenolize [73]. Novi TZD-oni, pioglitazon i roziglitazon, pokazali su se da poboljšavaju kontrolu metabolizma kod pojedinaca sa T2D kada se koriste sami ili u kombinaciji sa drugim oralnim agensima ili insulinom i čini se da su idealni agensi za poboljšanje insulinske rezistencije kod tinejdžera sa T2D [74-78].

TZD-oni deluju preko nuklearnog receptora, perixisomal proliferator-activated receptor (receptor koji se aktivira peroksizmalnom proliferacijom, PPAR) [79]. Nakon aktiviranja putem vezivanja liganda, oni formiraju heterodimere i vezuju se po specifičnim DNA redosledima, zvanim PPAR elementi koji brzo reaguju i podstiču

transkripciju specifičnih gena. PPAR-ovi funkcionišu kao regulatori metabolizma glukoze, lipida i proteina, i utiču na ćelijsku proliferaciju i apoptozu. Poznata su tri podtipa PPAR-ova -  $\alpha$ ,  $\gamma$  i  $\delta$ . PPAR- $\alpha$  se nalazi u jetri, crevima, bubrezima, srcu, masnom tkivu, skeletnoj muskulaturi i vaskularnim ćelijama i ima važnu ulogu u metabolizmu lipida. PPAR- $\gamma$  se nalazi u masnom tkivu, skeletnoj muskulaturi i vaskularnom endotelijumu, ali kod makrofaga, u T-ćelijama, neutrofilima, epitelnim ćelijama. PPAR- $\delta$  može biti važan za kontrolisanje nivoa triglicerida tako što će da prepozna proteine veoma male gustine [76]. TZD-ovi (rosiglitazon i pioglitazon) su potentni sintetički ligandi za aktiviranje PPAR- $\gamma$ ; i pioglitazon izgleda da ima PPAR- $\alpha$  antagonistička dejstva. Ovi agensi utiču na poboljšanje insulinske osetljivosti u jetri, skeletnoj muskulaturi i masnom tkivu, preko smanjenja produkcije hepatične glukoze i povećanja raspodele glukoze u mišićima i adipocitima. Pioglitazon takođe pomaže deobu adipocita na manje, adipocite osetljivije na insulin, pretežno u potkožnom masnom tkivu. TZDs takođe regulišu skladištenje i oslobađanje signalnih faktora koji potiču iz adipocita koji utiču na insulinsku osetljivost, smanjenjem produkcije SMK, TNF- $\alpha$  i leptina i povećanjem izražavanja i sekrecije adiponektina. Lečenje sa poliglitazonom smanjuje sadržaj triglicerida u jetri i skeletnoj muskulaturi [79].

#### Ostala dejstva TZD-ova

Insulinska rezistencija je udružena sa visceralnom gojaznošću i karakteristikama metaboličkog sindroma, koji uključuju abnormalnost lipida, hipertenziju i kardiovaskularne bolesti. Ovaj fenotip insulinske rezistencije je prisutan kod T2D i doprinosi visokom riziku od kardiovaskularnih bolesti kod ove populacije. Klasične abnormalnosti lipida insulinske rezistencije i uključuju nizak HDL holesterol i visoke trigliceride. TZD-ovi imaju povoljno dejstvo na izgled lipida i pokazalo se da su povezani sa smanjenjem kod markera insulinske rezistencije i kardiovaskularnog rizika kao što su slobodne masne kiseline i nivoima PAI-1 u kliničkim studijama. Smanjenje triglicerida i ukupnog holesterola pri dozi od 30 mg ili više prikazano je u brojnim studijama [77]. Takođe se sugeriše da pioglitazon možda ima dodatno antiaterosklerotično dejstvo tako što povećava nivo adiponektin seruma i snižava nivo TNF $\alpha$  [78].

## 1.7. Mere za procenu insulinske osetljivosti

Insulinska osetljivost ( $S_i$ ) je sposobnost insulina da snizi glukozu u krvi stimulisanjem apsorpcije glukoze i sprečavanjem njenog stvaranja. Insulinska rezistencija je recipročna insulinskoj osetljivosti.

### 1.7.1. Hiperinsulinski euglikemijski klamp i intravenski test uzimanja čestih uzoraka

Postoji više metoda za merenje insulinske osetljivosti/rezistencije. Zlatni standard za određivanje insulinske rezistencije je hiperinsulinski euglikemijski klamp ili druge prihvaćene metode kao što je test uzimanja čestih uzoraka intravenskog opterećenja glukozom (FSIVGTT) [80].

Euglikemijsko-hiperinsulinemijski klamp se smatra zlatnim standardom za određivanje insulinske osetljivosti. Princip ovog testa je u tome da koncentracija glukoze bude stalno konstantna za vreme povišenih nivoa insulina što stimuliše trošenje glukoze, a davanje glukoze se izvodi kroz infuziju kontrolisanom brzinom i tako da se dobija povratna informacija o njenoj potrošnji. Indeks insulinske osetljivosti euglikemijskog klampa predstavlja prosečnu brzinu davanja glukoze infuzijom koja je potrebna da bi se održala euglikemija pri konstantnoj primeni glukoze infuzijom. Što je potrebna veća brzina davanja glukoze infuzijom da bi se održala euglikemija, to je osoba osetljivija na insulin. Mada je to referentna metoda za merenje insulinske senzitivnosti, teško ju je izvesti, invazivna je i zahteva veštinu da bi rezultati bili primenljivi i visokog kvaliteta [81].

Modifikovani minimalni model uzimanja čestih uzoraka nakon intravenskog opterećenja glukozom (FSIVGTT) je metod koji određuje insulinsku senzitivnost pomoću kompjuterskog modela. Amalizira se dinamika promene glukoze i insulina nakon davanja inicijalnog iv bolusa glukoze, a posle 20 minuta se daje i bolus insulina.

U testu intravenskog opterećenja glukozom sa čestim uzorkovanjem (FSIVGT), početna količina glukoze se daje da stimuliše endogeno lučenje insulina, a zatim se daje egzogena injekcija insulina da bi se dalje ubrzalo raspolaganje glukozom. Izvestan broj uzoraka se uzima da bi se merili glukoza i insulin tokom vremena, a Si se izračunava preko Minimalnog Modela [82]. FSIVGTT je takođe invazivan, zahteva složen računarski program i obučeno osoblje radi dobijanja tačnih rezultata.

Ovi testovi su invazivni, skupi, dugo traju, tehnički su teški za izvođenje i zahtevaju iskusno osoblje. Iz tog razloga nisu pogodni za korišćenje kod velikog broja ispitanika. Zato su razvijeni jednostavniji i praktičniji metodi za merenje insulinske rezistencije, kao Quicki, kvantitavna procene insulinske senzitivnosti i homeostazni metod procene insulinske rezistencije (HOMA-IR). Odnos našte glukoze i insulina (FGIR) se takođe smatra dobrim za procenu insulinske senzitivnosti [83-84].

#### 1.7.2. Vrednosti insulina našte i tokom oralnog testa opterećenja glukozom

Na osnovu vrednosti insulina našte ili tokom oralnog testa opterećenja glukozom se može proceniti insulinska rezistencija. Parametri koji se koriste za definiciju insulinske rezistencije su: nivoi insulina našte iznad 15  $\mu\text{U}/\text{mL}$  u prepubertetskom periodu, 30  $\mu\text{U}/\text{mL}$  u pubertetskom periodu i 20  $\mu\text{U}/\text{mL}$  u postpubertetskom periodu. Odnos glikemije i insulina našte (FGIR) iznad 6 takođe govori u prilog insulinskoj rezistenciji.

Parametri tokom oralnog testa opterećenja glukozom: Insulin u 120-om minutu  $>75 \mu\text{U}/\text{mL}$ , maksimalni nivo insulina iznad 150  $\mu\text{IU}/\text{mL}$ , suma insulina iznad 300  $\mu\text{U}/\text{mL}$  su preporučeni kao cut-off nivoi za hiperinsulinizam [85-86].

### 1.3. Homeostazni metod procene insulinske rezistencije

HOMA-IR je parametar insulinske rezistencije dobijen iz glukoze i insulina našte, viši nivoi predstavljaju veći stepen insulinske rezistencije. HOMA-IR je validiran za procenu insulinske rezistencije kod dece koja nemaju dijabetes, a pokazuje vrlo visok stepen korelacije sa klampom ili intravenskim testom tolerancije glukoze čestim uzorkovanjem -FSIVGTT. *Uwaifo* i autori su procenjivali korelaciju između indeksa insulinske senzitivnosti, sekrecije i potrošnje našte i onih dobijenih klamp tehnikama u grupi normalne i gojazne dece uzrasta 6-12 godina. I Quicki ( $r$  0.67–0.69) i HOMA ( $r$  0.51-0.56) su dobro korerirali sa merama iz klampa, potvrđujući mogućnost procene insulinske senzitivnosti i sekrecije obema metodama [36]. *Bonora* i autori su poredili podatke dobijene HOMA-IR insulinskom senzitivnošću (iz tolbutamid modifikovanim FSIVGTT) u 156 dece bele i crne rase, srednjeg uzrasta  $9.7 \pm 1.8$  godina. Postojala je veoma snažna korelacija koja je mogla da objasni 63.4% varijacije [83].

Homeostazni metod procene insulinske rezistencije (HOMA) je prvi predložio *Matthews* sa saradnicima u 1985 [87]. HOMA metod se koristi da bi se procenila insulinska rezistencija i funkcija beta ćelije pomoću bazalnih, našte vrednosti glikemije i insulina serumu. HOMA je model koji omogućava procenu dinamike odnosa glukoze i insulina na osnovu njihovih bazičnih vrednosti i predviđa razne moguće kombinacije insulinske rezistencije i funkcije beta ćelije. Nivo insulina zavisi od stvaranja insulina u beta ćelijama pankreasa, u zavisnosti od nivoa glukoze u serumu. Koncentracije glukoze u serumu su uslovljene proizvodnjom glukoze u jetri. Iz tog razloga smanjena funkcija beta ćelija će kao posledicu imati smanjeni odgovor beta ćelije na glukozom stimulisanu sekreciju insulina. Takođe, insulinska rezistencija je rezultat smanjenog supresivnog efekta na hepatičku produkciju glukoze. HOMA model se pokazao kao veoma koristan klinički i epidemiološki instrument za procenu insulinske rezistencije. HOMA opisuje ovu homeostazu glukoze i insulina uz pomoć jednostavnih matematički izvedenih nelinearnih jednačina. Aproksimativna jednačina za proračun insulinske rezistencije je pojednostavljena i koristi se uzorak našte. Izvedena je iz proizvoda insulina i glukoze, koji se deli sa konstantom. Proizvod insulina i glikemije predstavlja indeks hepatične insulinske rezistencije, a konstanta od 22.5 je faktor standardizacije.

Ova konstanta dobijena je iz pomnožene vrednosti glikemije i insulina našte kod zdravih osoba [88].

Proizvod normalne glikemije našte ( 4.5 ) i normalnog insulina (5  $\mu$ U/mL), karakterističan za normalnu, zdravu osobu je 22.5.

$$HOMA-IR = (glukoza \times insulin)/22.5, \text{ insulin se izražava u } \mu U/L, \text{ a glukoza u}$$

Funkcija beta ćelije se može izračunati takođe iz vrednosti glikemije i insulina našte.

$$HOMA1 - \%B = (20 \times FPI)/(FPG - 3.5)$$

HOMA beta ćelije je takođe jedna od varijabli koje se mogu izračunati, a govore o insulinskoj aktivnosti. Ona je pokazatelj bazalne sekrecije insulina iz beta ćelije.

$$HOMA \beta \text{ ćelije} = 20 \times \text{insulin našte } (\mu U/mL) / \text{glikemija našte } (mmol) - 3$$

Procene insulinske senzitivnosti dobijene homeostaznim modelom su u odličnoj korelaciji sa euglikemijskim klamp metodom ( $r = 0.88$ ) [83]. Ukoliko se u HOMA model inkorporiše cPeptid, kao pokazatelj insulinske sekrecije, HOMA model može da nam pruži procenu i insulinske sekrecije i senzitivnosti.

#### 1.7.4. Kvantitativni indeks provere insulinske senzitivnosti (QUICKI)

QUICKI je empirijski izvedena matematička transformacija glikemije i insulina našte koja omogućava konzistentan i precizan indeks insulinske senzitivnosti sa boljom pozitivnom prediktivnom vrednošću. Ovaj parametar je zapravo samo varijacija HOMA jednačina, jer transformiše podatke uzimajući u obzir i logaritamsku i recipročnu vrednost proizvoda glukoze i insulina. Na taj način se blago pomera distribucija vrednosti insulina našte.

Katz i autori su analizirali podatke o vrednostima glukoze i insulina iz glukoznog klampa za vreme prvih 20 minuta tokom testa čestih uzimanja uzoraka glukoze (FSIVGTT) kod manje grupe normalne, gojazne dece i ispitanika sa dijabetesom [89]. Cilj je bio da se proceni koja su vremena najznačajnija za uzimanje

uzoraka da bi se dobili podaci o insulinskoj senzitivnosti definisanoj po klamp metodi. Analiza podataka je pokazala da promene od početnog insulina i glukoze našte najviše odgovaraju onima u klampu. Ti podaci našte su potom prošli kroz razne matematičke transformacije da bi definisali QUICKI kao

$$QUICKI = 1/[\log(I0) + \log(G0)], \text{ gde je } I0 \text{ insulin našte, a } G0 \text{ glukoza našte.}$$

Pokazano je da su niske vrednosti QUICKI dobar prediktivni faktor za razvoj dijabetesa kod odraslih [90]. Vrednosti ispod 0.357 (što predstavlja donju granicu 95% intervala poverenja kod zdravih ljudi) su bile češće kod osoba koje su imale veći broj tipičnih faktora rizika za razvoj metaboličkog sindroma. S obzirom da postoje velike varijacije u esejima za određivanje insulina, zavisno od laboratorije, predloženo je da svaka laboratorija ustanovi svoje sopstvene vrednosti [89].

Poređenjem podataka o insulinskoj senzitivnosti dobijenih iz glukoznog klampa i preko QUICKI metode pokazana je značajno bolja linearna korelacija, u odnosu na procenu putem minimalnog modela. Kako su QUICKI i HOMA praktično izvedene iz istih parametara, QUICKI ne treba posmatrati kao novi indeks već kao logaritamski transformisanu HOMA vrednost. To potvrđuje i njihova perfektna korelacija. S obzirom na njihove sličnosti, ova dva metoda se vrlo lepo mogu uporediti. Ovo je pogotovo značajno za gojazne pacijente, koji mogu da imaju udruženost insulinske rezistencije, hiperlipidemiju, poremećaje glikoregulacije i dijabetes. Ovi pacijenti imaju snižene vrednosti u odnosu na zdrave osobe. [88-91].

#### 1.7.5. Indeks insulinske senzitivnosti celog tela (WBISI)

Postoji više metoda opisanih za procenu insulinske senzitivnosti iz oralnog testa opterećanja glukozom. One su uglavnom koristile odnos glukoze i insulina tokom oGTT-a [92]. Noviju procenu insulinske senzitivnosti koju je lako izračunati, a pruža nam adekvatnu procenu insulinske aktivnosti celog tela su predložili *Matsuda i Defronzo*. Izvedena je iz oralnog testa opterećanja glukozom i nazvana je Matsuda indeks [93]. Bazira se na odnosu vrednosti insulina i glukoze dobijenim iz oralnog testa opterećanja glukozom i vrednosti glikemije i insulina našte. Dizajniran je tako da se dobiju vrednosti koje se mogu uporediti sa Rd (stepenom smanjenja glukoze u plazmi)

merenim insulinskim klampom (1mU/kg/ min infuzije insulina, korigovane za insulinsku koncentraciju od 100 microU/ml) sa obeleživačem glukoze. 10000 je konstanta koja je definisana za ovu svrhu.

$$WBISI = 10\ 000 / \sqrt{(glukoza\ našte \times insulin\ našte) \times (prosek\ glukoze \times prosek\ insulina)}$$

Nivo koji bi nam ukazivao da kod ispitanika postoji insulinska rezistencija je sugerisao *Stern* sa sar. 2000. godine. Oni su u svom radu dali definiciju da one osobe koje nisu rezistentne na insulin imaju vrednosti Matsuda indeksa iznad 3 [94]. Kasnije su vrednosti Matsuda indeksa ispod 2.5 definisane kao cutt off za postojanje insulinske rezstencije [95]. Prednost ovog indeksa procene insulinske senzitivnosti je što predstavlja kombinaciju hepatične i periferne tkivne osetljivosti na insulin.

#### 1.7.6. Odnos glikemije i insulina našte (FGIR)

Odnos glukoze i insulina našte (FGIR) se takođe smatra dobrim za procenu insulinske senzitivnosti. Vrednost FGIR iznad 6 govori u prilog insulinskoj rezistenciji [84, 96-98].

#### 1.8. Procena insulinske sekrecije

Hiperinsulinemijsko-euglikemijski klamp i hiperglikemijski klamp su metode koje predstavljaju zlatni standard u proceni funkcije beta ćelije. Test uzimanja čestih uzoraka tokom intravenskog testa tolerancije glukoze putem kompjuterskog modela takođe pruža podatke o insulinskoj sekreciji [80]. Pošto su ove procedure, kao što je napomenuto invazivne i skupe, ispitivane su druge, jednostavnije surogat mere koje bi mogle lepo da koreliraju sa klamp tehnikama. Funkcija beta ćelije se može proceniti i iz intravenskog testa opterećenja glukozom.



Tabelarni prikaz sumiranih metoda za procenu funkcije beta ćelije je dat u Tabeli 4. Iz oralnog testa opterećenja glukozom se može odrediti insulinogeni indeks, dispozicioni indeks, kao i HOMA% B.

#### 1.8.1. Insulinogeni indeks (IGI)

Insulinogeni indeks (IGI) predstavlja odnos porasta insulina i glukoze tokom prvih trideset minuta oralnog testa opterećenja glukozom [99]. Ovaj parametar procene insulinske sekrecije se često koristi jer se može lako izračunati iz oGTT-a pomoću sledeće formule:

$$IGI = \Delta \text{insulina (0-30 min)} / \Delta \text{glukoze (0-30 min)}.$$

Insulinogeni indeks nam omogućava procenu nivoa insulinske sekrecije, a sa primenom glukoze na način koji mnogo više odgovara fiziološkom, svakodnevnom unosu hrane. Često se koristi u epidemiološkim studijama kao surogat mera za procenu prve faze insulinskog odgovora na peroralni unos glukoze [88].

#### 1.8.2. Dispozicioni indeks (DI)

Dispozicioni indeks je rezultat odnosa insulinske rezistencije i funkcije beta ćelije. DI procenjuje insulinsku sekreciju u odnosu na insulinsku rezistenciju. U adultnim longitudinalnim studijama se pokazao kao dobar prediktivni faktor za razvoj tipa 2 dijabetesa [99].

Dispozicioni indeks se izračunava iz klampa, kao površina ispod krive. *Utzsneider i kolege* su pokazali da postoji sličan hiperbolični odnos između insulinogenog indeksa i recipročne vrednosti insulina našte [100]. Nakon toga su predložili da se iz oralnog testa opterećenja glukozom može izračunati dodatni parametar koji bi procenjivao funkciju beta ćelije.

$$DI = IGI / \text{insulin na\text{s}te}$$

**Tabela 4.** Surogat metode za procenu funkcije beta ćelije

Method	Comment
<b>Basal measurements</b>	
• Fasting insulin	Poor index of beta cell function; used in clinical practice; there is no standardized method to measure serum insulin and current measures are poorly harmonized; total CV for insulin immunoassays: 5-12%.
• Fasting C-peptide	Advantage over insulin (see text); measured in practice by immunometric methods; ideally measured at BG values 70-200 mg/dL; lack of standardization, variable specificity; CV < 18%.
• $\Phi_b$ (basal responsivity)	Basal secretion <i>per unit</i> basal glucose levels
• HOMA-B	$=20 \times \text{Ins}/\text{Glu}-3.5$ ; simple, yet imperfect index, used in research; there are no reference ranges for HOMA estimates as they depend on the insulin assay used and can differ by up to 100%; reported as a percentage of "normal" and normality should be defined for a population.
• HOMA2-B	Calculator version 2.2: C-peptide levels can be used instead of insulin; used in research
• Fasting proinsulin (or proinsulin/insulin)	Seen as a generic index of beta cell dysfunction; intact proinsulin should be measured; determined in practice by immunometric methods; reference intervals are dependent on methodology; specificity > 90%, sensitivity > 45% for chemiluminescence assay
<b>Intravenous stimulation tests</b>	
Used in research	
<b>Intravenous glucose tolerance test</b>	
• AIR	Evaluates first phase insulin response; reflects increment above baseline of insulin concentrations in the first 10 minutes after glucose injection
• 1 <sup>st</sup> phase $\Phi_1$	Amount of 1 <sup>st</sup> phase secreted insulin per unit increase of glucose levels
• 2 <sup>nd</sup> phase $\Phi_2$	Over basal average 2 <sup>nd</sup> phase secreted insulin per unit over basal average glucose levels
• Total $\Phi_{\text{IVGGT}}$	Overall responsivity (from $\Phi_1$ and $\Phi_2$ )
• 1 <sup>st</sup> phase DI (disposition index)	$= \Phi_1 \times \text{IS}$ (insulin sensitivity); AIR $\times$ IS
• 2 <sup>nd</sup> phase DI	$= \Phi_2 \times \text{IS}$
• Total DI	$= \Phi_{\text{IVGGT}} \times \text{IS}$
Hyperglycemic glucose clamp	Provides indices of 1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> phase insulin secretion; complex, not widely applicable
Graded glucose infusions	Estimates beta-cell dose response function; complex, not widely applicable
Arginine stimulation test	Calculates the slope of acute plasma insulin responses vs. glucose concentrations; limited use
<b>Oral stimulation tests</b>	
Oral glucose tolerance test and	Mathematical modeling is available
<b>Mixed meal tolerance test</b>	
• Insulinogenic index	Insulin/glucose ratios (absolute concentrations or increments above basal) at various times after stimulus ingestion (e.g. 15min, 30 min, 120 min)
• AUC insulin/AUC glucose	or respective increments above baseline
CV – coefficient of variation; BG – xxx; HOMA - homeostasis model of assessment; AIR - acute insulin response; DI - disposition index.	

### 1.8.3. Prva faza ćelijskog odgovora

Prva faza ćelijskog odgovora se može izračunati iz intravenskog testa opterećanja glukozom (IVGTT). U poređenju sa ostalim testovima kao što je klamp ili intravenski test čestih uzimanja uzoraka (FSIGTT) ovaj test je jednostavan, jeftin i lako se izvodi. Veoma je pogodan za procenu i insulinske sekrecije i rezistencije. Akutni insulinski odgovor (AIR) nam pruža podatke o prvoj fazi insulinske sekrecije, a područje ispod krive nam daje podatke o celokupnoj sekreciji insulina. U sadejstvu sa minimalnim modelom nam daje podatke o insulinskoj rezistenciji [102-103].

Postoji velika heterogenost u protokolima za intravenski test opterećanja glukozom [104]. Neke od razlika koje mogu postojati u protokolima mogu biti:

- broj katetera za davanje glukoze i uzimanje uzoraka
- da li se kao početno vreme računa početak ili kraj davanja bolusa glukoze
- dužina trajanja bolusa može da varira od 1-3 minuta
- koncentracija glukoze koja se koristi (20-66%)
- doza glukoze koja se daje (0.3 do 0.5g/kg)
- maksimalna doza glukoze ( 20 do 50 g glukoze)

Svaki od ovih parametara može uticati na dobijene rezultate [105-107]. U kliničkoj praksi se smatra da se najbolji odgovor dobija kada je unos glukoze veći od 7 g/min, a doza glukoze jednaka ili veća od 20 g. Izgleda da se primenom tih parametara

ispunjavaju najbolji uslovi koji stimulišu maksimalnu stimulaciju lučenja insulina [106-107].

**Tabela 5.** Različite metode procene prve faze insuliske sekrecije

**Table II**

Different methods of AIR insulin secretion calculation have been published; Maximal insulin level, Serum insulin at a predetermined time, Ratio  $AUC_{0-10 \text{ min}} / \text{Glycaemia}$ , Ratio increase of insulin level  $_{0-10 \text{ min}} / \text{fasting glycaemia}$  [20,22] have also been proposed. The main differences between AIR and AUC are related to the fact that AUC is an "absolute" value while AIR takes into account the increment (difference between basal and peak values). Therefore, AIR is probably more precise in approaching the kinetics of insulin secretion. The AIR studies the first phase of insulin secretion, while the area under the curve provides information on the total secretion. Though the area under the curve and the Kg require delayed samples, testing time may be reduced to 10 minutes when only an insulin secretion study is needed. Otherwise, AIR may be calculated replacing insulin by C-peptide measurements, their secretion being equimolar. This possibility is interesting because insulin measurement may be underestimated in peripheral venous blood since 50% of insulin is extracted at the first liver passage. Nevertheless fine kinetic analysis of beta cell function may be difficult to assess because of the long half-life of C-peptide (30 mn) compared to insulin (3 mn), leading to smoothing out of quick variations.

FPIR	Sum of serum insulin values at 1 and 3 min
First phase insulin response	or at 2, 3, 5 min or at 1, 3, 5 min
AUC	0-5 min
Area under the curve	0-10 min
AIR	mean serum insulin at the different times during 5 or 10 min
Acute Insulin Response	minus fasting serum insulin (most frequently mean serum insulin at 1, 3, 5 min minus fasting serum insulin)

*Marcelli-Tourielle S, Diabetes Metab 2006;32:295-303.*

## **2. HIPOTEZA**

Ekstremno gojazni adolescenti, kod kojih postoji rizik od dijabetesa imaju smanjenu insulinsku senzitivnost, ali takođe i smanjenu sekreciju insulina.

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Analiza nivoa insulinske rezistencije i insulinske sekrecije kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D.
2. Analiza odnosa insulinske rezistencije i insulinske sekrecije kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D.
3. Analiza statusa glukozne tolerancije kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D.
4. Analiza kliničkih parametara, kao što su indeks telesne mase, obim struka, stadijum puberteta, arterijski krvni pritisak kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D
- 5 . Analiza odnosa navedenih kliničkih parametara prema statusu glukozne tolerancije u gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D.
7. Analiza modifikovanog FIND risk upitnika u gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D.

## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1. Dizajn studije

Prospektivna studija sprovedena u endokrinološkoj dnevnoj bolnici Univerzitetske dečje klinike u periodu od od 1.2.2011. do 30.12.2013. godine.

### 4.2. Kriterijumi za uključivanje

- a) Gojaznost, definisana kao indeks telesne mase (ITM) iznad 97 percentila za uzrast i pol
- b) Pubertet, minimum drugi stadijum puberteta po Tanneru [49-54]

Deca obuhvaćena istraživanjem pripadaju pubertetskom uzrastu, jer je tip 2 dijabetesa potenciran pubertetskom insulinskom rezistencijom.

Predmet istraživanja su bile tri grupe ispitanika uzrasta od 10-19 godina koje su se međusobno razlikovale samo po uhranjenosti:.

- 1) **Prvu grupu** su činili ekstremno gojazni adolescenti, čiji je indeks telesne mase (ITM) > 3 standardne devijacije (SD) za uzrast
- 2) U **drugoju grupi** su bili gojazni adolescenti sa indeksom telesne mase u rasponu od 2 do 3 SD za uzrast.
- 3) **Treću grupu** ispitanika čine adolescenti koji su adekvatno uhranjeni sa normalnim indeksom telesne mase (kontrolna grupa).

#### 4.3. Kriterijumi za isključivanje

- a) Ispitanici prepubertetskog uzrasta
- b) Hronične bolesti
- c) Sindromska gojaznost
- d) Hipotireoza
- e) Tip 2 dijabetesa

#### 4.4. Anamneza

Lična anamneza: gestacijska starost, porođajna telesna težina i dužina, podatak o dužini dojenja, anamneza menstrualnih ciklusa, početak i trajanje gojaznosti [10, 40] .

Porodična anamneza za T2D ili gestacijski dijabetes majke [39, 41, 109]

Anamneza ishrane do koje smo došli analizom popunjenog upitnika o ishrani u prethodnih sedam dana. Na ovaj način smo želeli da dobijemo podatke o unosu voća i povrća, količini unetih gaziranih napitaka i sokova u toku dana (l/dan), broju grickalica i slatkiša / po danu, sastavu užina [7, 113-118].

Podaci o: fizičkoj aktivnosti u toku dana, gledanje televizije (broj časova/dan), vreme provedeno pred kompjuterom (broj časova/dan) [5, 6, 25, 119-125].

#### 4.5. Fizikalni nalaz

Fizikalni pregled se sastojao od: merenja telesne težine i visine, obima struka i merenja krvnog pritiska. Pubertetski status je procenjivan na osnovu kriterijuma po Taneru, notirano je prisustvo acantosis nigricans i hirzutizma kod devojčica.

Telesna visina i težina su merene na Harpenderovom stadiometru [2,129].



Stadijum puberteta je procenjivan u odnosu na razvoj dojki kod devojčica i volumena testisa kod dečaka po Tanerovim kriterijumima [126-127]. Rani pubertet je definisan kao drugi i treći stadijum, a kasni kao četvrti i peti stadijum po Tanneru.

Obim struka i je meren u centimetrima do 1 decimalnog mesta sa antropometrijskim meračem tako što ispitanik stoji i na sebi ima laku odeću. Svaki pacijent je meren bar dva puta sve dok dva uzastopna merenja ne budu unutar 1 cm jednog i drugog merenja i oba su beležena. Korišćena je prosečna vrednosti između ta dva merenja. Obim struka je meren kod najmanjeg obima između ivice donjeg lateralnog rebra i vrha ilijačne kosti nakon normalnog izdaha. Obim struka se smatra najznačajnijim kliničkim pokazateljom adipoziteta i prediktor je insulinske rezistencije [130-135] .

Indeks telesne mase (ITM), sadrži težinu u kilogramima i visinu u metrima i izračunava se kao težina u kg podeljena sa visinom na kvadrat u metrima. To je bolja mera za procenu gojaznosti nego samo težina jer indeks telesne mase uzima u obzir i telesnu visinu. Da bi se standardizovao indeks telesne mase u odnosu na uzrast, skorovi standardne devijacije za ITM su korišćeni za poređenje među grupama. ITM SDS je izračunavan koristeći reference Centra za kontrolu bolesti i prevenciju. [2].

Krvni pritisak je meren na desnoj ruci tako što je pacijent prethodno sedeo najmanje pet minuta, aparatom sa živinom manometrom. Krvni pritisak je meren tri puta sa jednim minutom između čitanja i uzimana je srednja vrednost za sistolni i dijastolni od tri dobijena merenja.

#### 4.6. Laboratorijske analize

Određivane su sledeće laboratorijske analize: HbA1c, lipidni status (holesterol, trigliceridi, HDL, LDL), bilirubin, sAST, sALT, CRP, acidum uricum, urea, kreatinin, TSH i testosteron kod devojčica. Sve ove analize su urađene iz jednog uzorka krvi, pre oGTT testa.

Serumska glukoza je merena heksokinaza metodom koristeći automatski analajzer (Dimension RxLMax, Siemens, USA). Ukupni holesterol, trigliceridi,

transaminaze, urea, kreatinin i mokaćna kiselina su merene enzimskom kolorimetrijskom metodom na automatskom analajzeru (Dimension RxLMax, Siemens, USA). Serumske koncentracije i insulina su merene imunometrijskim esejom, CMIA metodom (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, Architekt i 1000Abbott Diagnostics).

HbA1c, standardni pokazatelj za procenjivanje glikemijske kontrole, meri procenat hemoglobina za koji je glukoza ireverzibilno vezana, i daje procenu prosečne glikemijske kontrole u prethodna 3 meseca. HbA1C je meren TINIA metodom - turbidimetric inhibition immunoassay (Dimension RxLMax, Siemens, USA) . Normalne vrednosti se kreću u opsegu od 4.8–6.0%.

Ultrazvuk jetre je rađen da bi se utvrdilo postojanje steatoze jetre.

#### 4.7. Testovi opterećenja glukozom

Radi procene insulinske sekrecije i senzitivnosti urađeni su oralni i intravenski test opterećenja glukozom.

##### 4.7.1. Oralni test opterećenja glukozom

**oGTT:** Uziman je bazični uzorak za glikemiju, insulin i c- peptid, nakon čega je ispitanik popio 1.75 grama glukoze po kilogramu telesne težine (maksimalno 75g) a potom su uzimani uzorci za glikemiju, insulin i c peptid u 0,30, 60, 90, 120 minutu [30].

1) Normalna tolerancija glukoze, (NTG) je definisana kao glukoza našte < 5.6 mmol/ L i glikemija < 7.8 mmol /L u 120 min.

2) Oštećena glikemija našte (OGN) je definisana kao glikemija našte od 5.6– 6.9 mmol /L

3) poremećaj tolerancije glukoze (PTG) je definisan kao nivo glukoze od 7.8– 11.0 mmol /L u 120-min

4) Termin predijabetes je korišćen za one pacijente koji su imali OGN i/ili PTG

Ukoliko su dobijeni rezultati isključili dijabetes, u naredne 2-4 nedelje radili smo IVGTT zbog procene prve faze insulinske sekrecije.

#### 4.7.2. Intravenski test opterećenja glukozom

**IVGTT:** Nakon uzimanja bazičnog uzorka za glikemiju i insulin, pacijent je primio 0.3g/kg glukoze a uzorci za glikemiju i insulin su uzimani u 0, 2, 3, 4, 6, 8 i 10 minutu [104]. Koristili smo dve braunile, jednu za davanje glukoze, drugu za uzimanje uzoraka. Kao nulto vreme smo računali početak davanja intravenske glukoze, vreme primene je bilo ispod tri minuta. Korišćen je 25% rastvor glukoze i primenjivali smo maksimalnu količinu od 35 g glukoze.

Zlatni standard za procenu insulinske senzitivnosti i funkcije beta ćelije pankreasa su hiperinsulinemijski – euglikemijski klamp i hiperglikemijski klamp [81]. Međutim, ove metode su vrlo invanzivne i zahtevaju puno vremena i obučeno osoblje. Zato smo se odlučili da koristimo testove koji su se pokazali da dobro koreliraju sa klamp procedurama.

#### 4.8. Sekrecija insulina

Funkciju beta ćelije smo procenjivali preko prve faze insulinskog odgovora tokom IVGTT-a, kao zbir serumskih vrednosti insulina u prvom i trećem minutu [101].

Funkciju  $\beta$ -ćelije pankreasa smo odredili preko HOMA-izvedene funkcije  $\beta$ -ćelije (HOMA %B) i insulinogenog indeksa (IGI), iz parametara dobijenih iz oGTT-a koji je izračunavan kao odnos porasta nivoa insulina naspram porasta glukoze tokom prvih 30 min oralnog testa opterećenja glukozom [87, 99-100].

#### 4.9. Insulinska senzitivnost

Insulinska rezistencija je procenjena pomoću HOMA-IR.

Insulinsku senzitivnost smo procenjivali preko odnosa glikemije i insulina našte (FGIR-fasting glucose to insulin ratio), kvantitativnog indeksa procene insulinske senzitivnosti (QUICKI- the quantitative insulin sensitivity check index) i indeksa senzitivnosti celog tela - whole body insulin sensitivity (WBISI ) dobijenih tokom oGTT testa [87-98].

Odnos insulinske rezistencije i sekrecije smo određivali preko dispoziционog indeksa [105-107].

#### 4.10. Formule

Kalkulacije dobijene iz oralnog testa opterećenja glukozom su bile sledeće:

1) Homeostazni model procene insulinske rezistencije

$$HOMA-IR=(insulin\ našte(\mu U/ml) \times glikemija\ našte)/22.5$$

Insulinska rezistencija je definisana kao HOMA-IR>2.

2) Odnos glikemije i insulina našte

$$FGIR\ u\ mmol/L \times 22.5\ za\ glukozu\ i\ \mu U/ml\ za\ insulin$$

Insulinska rezistencija je definisana kao FGIR > 6.

3) Kvantitativni indeks provere insulinske senzitivnosti

$$QUICKI=1/[log(insulin\ našte(\mu U/ml))+log(glikemija\ našte(mmole/L) \times 22.5)]$$

Smanjena insulinska senzitivnost je definisana kao QUICKI<0.339

4) Indeks ukupne senzitivnosti celog tela

$WBISI = 10,000 / [\text{insulin našte (IU/ml)} \cdot \text{glikemija našte (mmol /L)} \times 22.5] \cdot (\text{prosečni insulin (IU/ml) tokom 2 h} \cdot \text{prosečna glukoza} \times 22.5 \text{ (mmol /L) tokom 2 h}).$

Insulinsku rezistenciju karakteriše vrednost  $\leq 2.5$ .

5)  $HOMA \%B = 20 \times \text{insulin našte (IU/ml)} / (\text{glikemija našte (mmol /L)} - 3.5)$  po metodi koju je publikovao *Matthews* sa saradnicima [87]

6) Insulinogeni indeks

$(IGI) : \Delta \text{ insulin (insulin u 30 min - insulin 0 min)} / \Delta \text{ glukoza (glukoza 30 min - glukoza 0)}$ .

Vrednost ispod 0.4 govori o sniženoj insulinskoj sekreciji

7) Dispozicioni indeks

DI je produkt insulinogenog indeksa i Matsuda indeksa:

$\text{Prva faza insulinskog odgovora} = (1283 + 1 \times 829 \times \text{insulin 30 min}) - (138 \times 7 \times \text{glukoza u 30 minutu}) + (3 \times 772 \times \text{insulin našte})$

Normalna vrednost je iznad 1.

8) Akutni insulinski odgovor

$AIR = \text{zbir vrednosti insulina u prvom i trećem minutu}$

## 5. STATISTIČKA METODOLOGIJA

Za ispitivanje saglasnosti uzoračkih raspodela sa normalnom raspodelom, korišćeni su grafici: Normal Q-Q Plot i Histogram, kao i testovi: Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk.

Za opis parametara od značaja, a u zavisnosti od njihove prirode, korišćene su mere deskriptivne statistike: frekvencije, procenti, srednja vrednost (prosek), medijana, standardna devijacija (SD) i opseg (raspon).

Za nivo statističke značajnosti usvojena je vrednost  $\alpha=0.05$ . U slučaju višestrukog testiranja nad istim setom podataka, korišćena je Bonferroni korekcija  $\alpha$ -vrednosti ( $\alpha_1=0.05/3=0.0167$ ).

Za testiranje razlika između terapijskih grupa, a u zavisnosti od prirode ispitivanih parametara, korišćeni su: Pearson  $\chi^2$  test; Fisher exact test; Kruskal Wallis test; Wilcoxon rank sum test.

Za ispitivanje linearne povezanosti parametara od značaja korišćen je Spearman's rank correlation koeficijent a za model njihove veze korišćena je linearna regresija.

Za prikaz vremena do pojave gojaznosti korišćena je Kaplan-Meier product-limit metoda a za njihov opis korišćene su medijane Survival Analysis i odgovarajući 95% intervali poverenja (95%CI). Za testiranje razlika u vremenu do pojave gojaznosti u odnosu na grupa  $\frac{1}{2}$  (stepen gojaznosti), korišćen je Log-rank test.

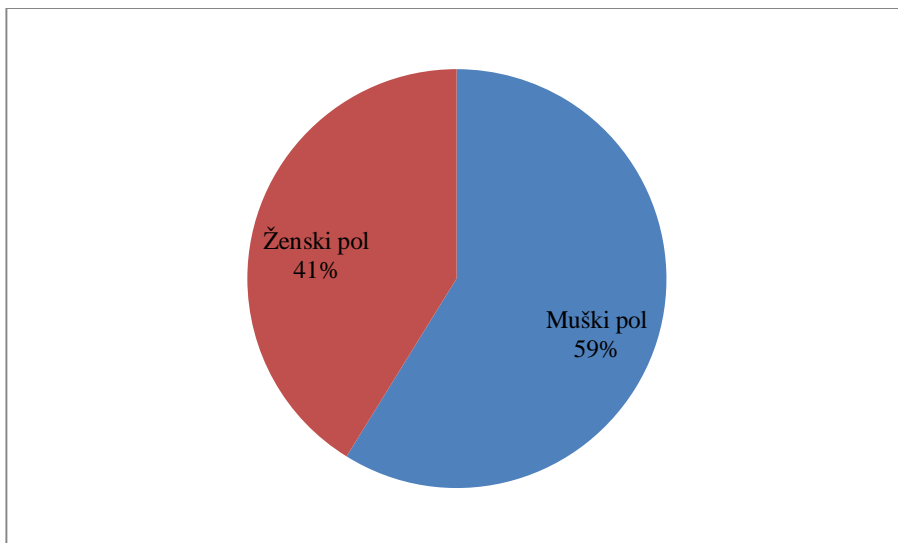
Analiza podataka je rađena u statističkom programu R version 3.0.2 (2013-09-25) -- "Frisbee Sailing"; Copyright (C) 2013; The R Foundation for Statistical Computing; Platform: i386-w64-mingw32/i386 (32-bit); (Preuzeto: 07.02.2014.)

Za grafički prikaz podataka korišćen je Microsoft Office Excel 2007.

## 6. REZULTATI

### 6.1. Osnovne karakteristike

U istraživanju je učestvovalo ukupno 102 ispitanika: 85 gojaznih ispitanika i 17 normalno uhranjenih ispitanika. Raspodela po polu je bila sledeća: 60 ispitanika muškog pola, a 42 ženskog. Prosečna starost je iznosila  $13.4 \pm 2.6$ , medijana 13.4 godine. Najmlađi ispitanik je bio uzrasta 7.4 godine, a najstariji 18.3 godina.



**Grafikon 4.** Raspodela ispitanika prema polu

## 6.2. Gojazni pacijenti

Grupu umereno gojaznih ispitanika je činilo 44 ispitanika, a grupu ekstremno gojaznih 41 pacijent. Pozitivna porodična anamneza je postojala kod 59.2% ispitanika.

Prosečni uzrast za početak gojaznosti je bio  $5.9 \pm 4.5$  godina, medijana 9, a kod čak 36.7% dece je uočena prekomerna težina sa nepune 2 godine. Prosečno trajanje gojaznosti je iznosilo  $7.4 \pm 4.4$  godine. Stadijum ranog puberteta je uočen kod 44 ispitanika, a stadijumu kasnog puberteta kod 41 ispitanika.

Indeks telesne mase se kretao u opsegu od 22.5- 50, prosečna vrednost je bila  $32.6 \pm 5.5$ , a medijana  $32.1 \text{ kg/m}^2$ . Skor standardne devijacije (SDS) za ITM za gojazne pacijente se kretao u opsegu od 1.51 do 5.6, prosečna vrednost  $3.0 \pm 0.9$ , medijana 2.86.

## 6.3. Normalno uhranjeni pacijenti

Grupu normalno uhranjenih ispitanika je sačinjavalo 17 ispitanika, 10 muškog i 7 ženskog pola, a prosečan uzrast je iznosio  $14 \pm 2.2$  godine. Pokazan je prosečan indeks telesne mase od  $21.9 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ , a SDS  $0.7 \pm 0.7$ . Polovina ispitanika je bila u ranom stadijumu puberteta, definisanom kao stadijum 2 i 3 po Tanneru.

Osnovne karakteristike su prikazane u sledećim tabelama.

Pacijente smo podelili u grupe prema stadijumu gojaznosti u skladu sa dizajnom studije. Prvu grupi su činila 44 umereno gojazna ispitanika. Skor standardne devijacije za njihov indeks telesne mase je iznosio od 1.5 do 3. Drugu grupu ekstremno gojaznih ispitanika, sa skorom standardne devijacije za ITM iznad tri činio je 41 pacijent.



#### 6.4. Pol, uzrast i porođajna težina

Nisu uočene razlike u odnosu na pol, uzrast i porođajnu telesnu masu između dve ispitivane grupe ispitanika. Podaci su prikazani u sledećim tabelama.

**Tabela 6.** Uzrast ispitanika

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	44	41	17	
<b>Uzrast (god)</b>				
Srednja vrednost (SD)	13.5 (2.4)	12.9 (2.8)	4 (2.2)	0.315
Opseg	7.4-18.3	8-17.9	11-17.8	

**Tabela 7.** Pol ispitanika

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	44	41	17	
<b>Pol</b>				
Muški	24 (54.5%)	26 (63.4 %)	10 (58.8%)	NS
Ženski	20 (45.5%)	15 (36.6. 0%)	7 (41.2%)	

**Tabela 8.** Porodajna telesna masa (PTM) ispitanika

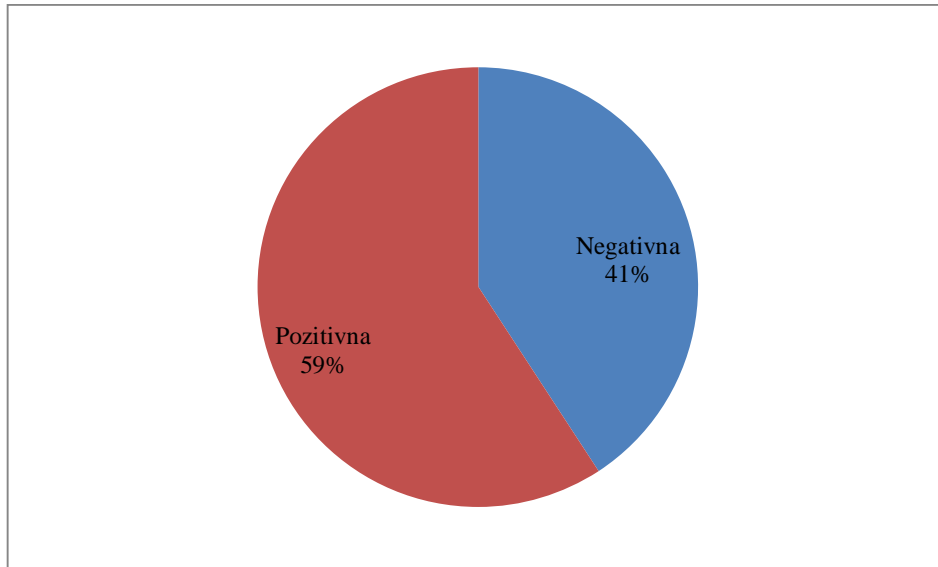
	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	44	41	17	
<b>PTM(kg)</b>				
Srednja vrednost (SD)	3.5 (0.6)	3.3 (0.5)	3.5 (0.5)	0.231
Opseg	1.6- 4.9	2.2 -4.7	2.4-4.0	

### 6.5. Porodična anamneza

Pozitivna porodična anamneza je uočena kod 56% gojazne dece i nije nađena statistički značajna razlika u postojanju dijabetesa tip 2 u porodicama umereno i ekstremno gojazne dece. Podaci su prikazani u Tabeli 9 i Grafikonu 5.

**Tabela 9.** Porodična anamneza ispitanika

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	44	41	
<b>Porodična anamneza</b>			
Negativna	14 (34.1%)	19 (47.5%)	0.262
Pozitivna	27 (65.9%)	21 (52.5%)	
<b>Porodična anamneza (kategorije)</b>			
Negativna	14 (34.1%)	19 (47.5%)	0.409
Bliski rođaci	7 (17 %)	7(17.5%)	
Dalji rođaci	20 (48.7%)	14 (35 %)	



**Grafikon 5.** Porodična anamneza ispitanika

#### 6. 6. Dojenje

Podaci o dojenju su postojali za 71.6% ispitanika. U grupi ekstremno gojazne dece je postojao veći procenat dece koja nisu bila na prirodnoj ishrani u odnosu na grupu umereno gojazne dece (19.5% vs 2.3%,  $p = 0.0447$ ). Nije uočena statistički značajna razlika između grupa u odnosu na dužinu dojenja (Tabela 10).

**Tabela 10.** Podaci o dojenju

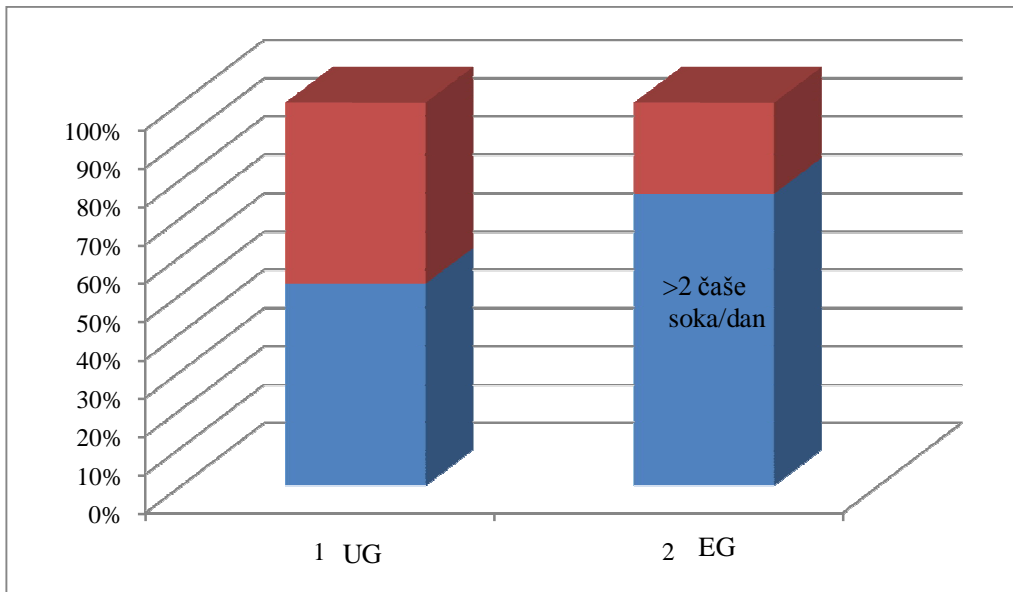
	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	30	32	11	
<b>Dojenje</b>				
Ne	1(3.3%)	8 (25 %)	3 (27%)	0.2378
Da	29 (96.6%)	24 (75%)	8 (73%)	
<b>Dojenje (mesec)</b>				
Prosek (SD)	10.0 (7.1)	9.9 (8.5)	8.7 (6.5)	0.1013
Opseg	0.3-24	1-30	2.5-18	
<b>Dojenje (kategorije)</b>				
Nisu dojjeni	1 (3.3 %)	8(25 %)	3 (27.3 %)	0.0447
< 3 meseca	7 (23.3%)	6 (18.7 %)	4 (36.4 %)	
>3 meseca	22 (73.3%)	18 (56.2%)	4 (36.3 %)	

#### 6. 7. Anamneza ishrane

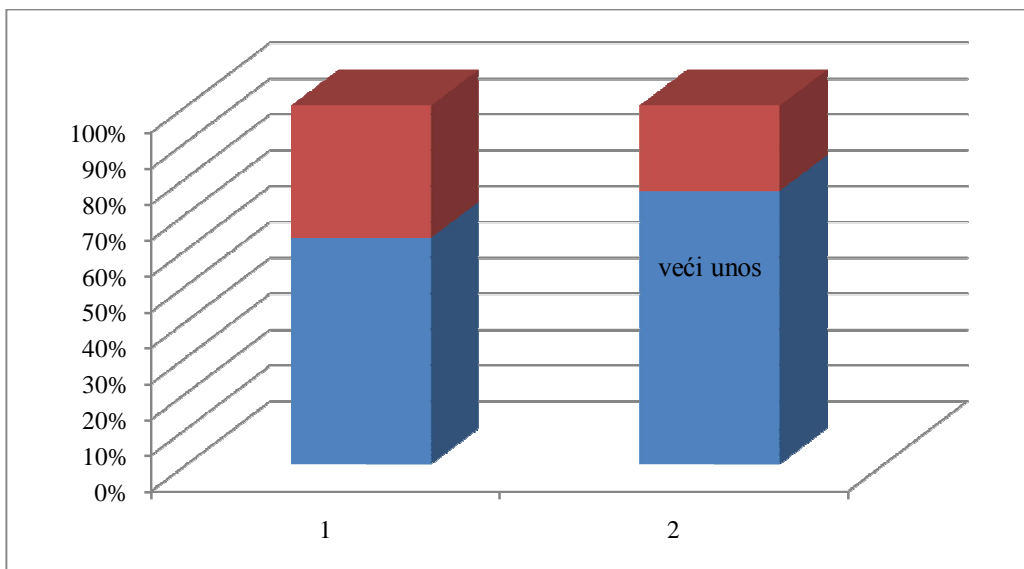
Anketa o anamnezi ishrane je obrađena za 45% gojaznih ispitanika. Analizom ispitanika po grupama nije nađena statistički značajna razlika između grupa. Većina ispitanika se nezdravo hrani, a konstatuje se da je unos sokova i slatkiša znatno veći u ekstremno gojaznoj grupi ispitanika. Podaci su prikazani u Tabeli 11 i Grafikonima 6 i 7.

**Tabela 11.** Anamneza ishrane gojaznih ispitanika

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	19	21	
<b>Zdrava ishrana</b>			
Da	2 (10.5%)	0 (0%)	0.2192
Ne	17 (89.4%)	21 (100%)	
<b>Sokovi (kategorije)</b>			
Ne	9(47.3%)	5 (23.8%)	0.1856
Da	10 (52.7%)	16 (76.2%)	
<b>Grickalice</b>			
Ne	8 (42.1%)	8 (38 %)	1
Da	11 (57.9 %)	13 (62 %)	
<b>Slatkiši</b>			
Ne	7 (36.8%)	5 (23.8%)	0.4944
Da	12 (63.2%)	16 (76.2%)	



**Grafikon 6.** Unos sokova kod gojaznih ispitanika



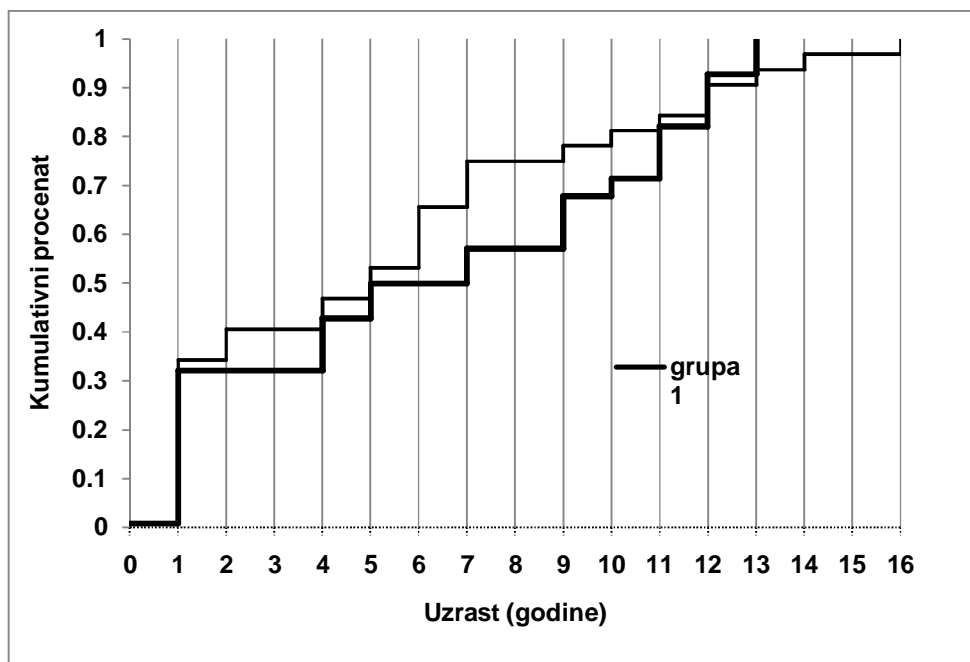
**Grafikon 7.** Unos slatkiša kod gojaznih ispitanika

## 6.8. Početak gojaznosti

Gojaznost je ranije počela kod ekstremno gojazne dece u odnosu na umereno gojaznu decu. Deca iz ove grupe su bila gojazna već u najranijem uzrastu, što je dostiglo statističku značajnost ( $p=0.0445$ ). Podaci su prikazani u Tabeli 12 i Grafikonu 8.

**Tabela 12.** Početak gojaznosti

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	p
N	28	32	
<b>Početak gojaznosti</b>			
Prosek (SD)	6.3 (4.6)	5.5 (4.6)	0.5302
Opseg	1-13	1-16	
<b>Trajanje gojaznosti</b>			
Prosek (SD)	7.2 (5.1)	7.5 (3.7)	0.79
<b>Početak gojaznosti (kategorije)</b>			
Pre 4 godine	9 (32.1 %)	13 (40.6 %)	0.0447
4-9 godine	10 (31.2 %)	12(37.5%)	
>10 godina	9 (32.1 %)	7 (21.8 %)	



**Grafikon 8.** Početak gojaznosti

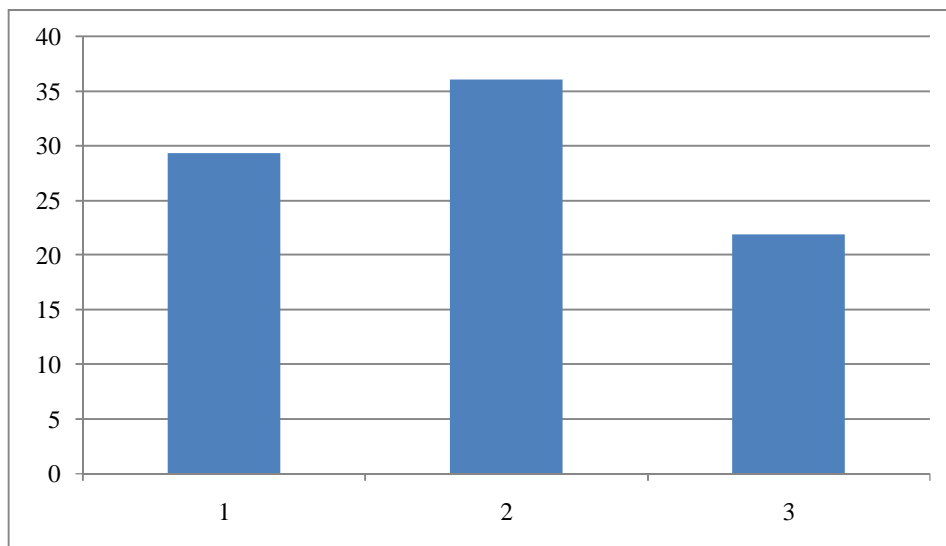
#### 6.9. Indeks telesne mase i obim struka

Pokazano je da je indeks telesne mase i njegov skor standardne devijacije značajno veći u grupi ekstremno gojazne dece u odnosu na umereno gojaznu i adekvatno uhranjenu decu. Dokazano je da je obim struka u korelaciji sa indeksom telesne mase. Podaci su prikazani u Tabeli 13 i Grafikonu 9.



**Tabela 13.** Obim struka i indeks telesne mase ispitanika

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	<b>p</b>
N	44	41	17	
<b>Obim struka (cm)</b>				
Srednja vrednost (SD)	97.8 (11.2)	107.6(12.3) *	NA	0.008*
Opseg	80 - 120	87-131		
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Srednja vrednost (SD)	29.3 (3.3)	36.1(5.2) *	21.9 (2.9) *	<0.001*
Opseg	22.5 - 34.78	27.4-50	17.6 - 28	
<b>ITM SDS</b>				
Srednja vrednost (SD)	2.3 (0.4)	3.8 (0.6) *	0.7 (0.7) *	<0.001*
Opseg	1.5- 2.88	3.0- 5.6	-1.3- 1.4	



**Grafikon 9.** Indeks telesne mase ispitanika

#### 6.10. Pubertet

U svim grupama ispitanika je postojala ravnomerna raspodela ispitanika u odnosu na stadijum puberteta. Podaci su prikazani u Tabeli 14.

**Tabela 14.** Pubertet ispitanika

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	44	41	17	
<b>Pubertet</b>				
Rani (T2-3)	22	22	8	0.8872
Kasni (T 4-5)	22	19	9	

### 6.11. Akantoza

Podaci za akantozu nigrikans su obrađeni za 70 ispitanika, kod 22 (31.4%) ispitanika smo uočili postojanje karakterističnih promena u pregibima.

### 6.12. Krvni pritisak

Uočeno je da je krvni pritisak nešto viši u grupi gojaznih ispitanika u odnosu na adekvatno uhranjene pacijente, mada to nije dostiglo statističku značajnost. Pokazano je da je krvni pritisak u normalnom opsegu za uzrast kod 64 % gojaznih ispitanika (Tabela 15).

**Tabela 15.** Krvni pritisak ispitanika

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>k</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	44	41	17	
<b>Sistolni</b>				
Prosek (SD)	119.4 (19.1)	119.9 (19.5)	109.7 (13.2)	0.1226
Opseg (M)	80-160 (120)	90-180 (115)	90-140 (105)	
<b>Sistolni kategorije</b>				
Normalan	30 (68.2%)	25 (60.1%)	15(88.2%)	0.1259
Patološki	14 (31.8%)	16 (39.0%)	2 (11.8%)	
<b>Dijastolni</b>				
Prosek (SD)	76.8 (11.4)	76.3(8.6)	72.1 (9.2)	0.2197
Opseg (M)	50-110 (80)	60-90(80)	60-90 (70)	
<b>Dijastolni kategorije</b>				
Normalan	35 (79.5%)	32 (78.0%)	16 (94.2%)	0.3680
Patološki	9 (29.5%)	9 (22%)	1 (5.9%)	

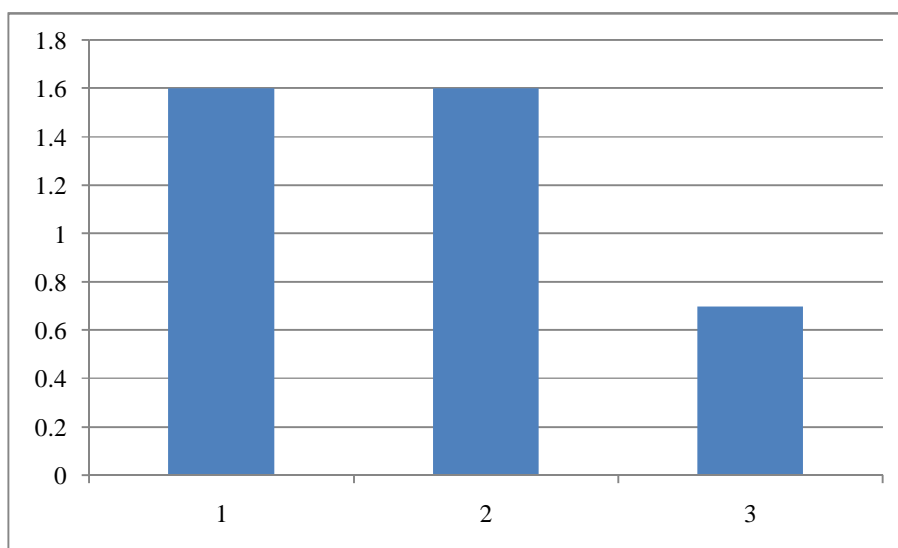
### 6.13. Lipidni status

Lipidni status je određen kod 81% gojaznih i 47% adekvatno uhranjenih ispitanika. Podaci su izraženi kao srednje vrednosti i kao kategorije (normalni, povišeni i granični).

**Tabela 16.** Lipidni status ispitanika: holesterol i trigliceridi

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	p
N (%)	36 (81%)	35 (85.3%)	8 (47%)	
<b>Holesterol</b>				
Prosek (SD)	4.6 (1.0)	4.7 (0.9)	4.6 (0.4)	0.29231
Opseg (M)	2.6-8.3 (4.5)	2.9-7.2 (4.5)	3.9-5.1 (4.6)	
<b>Holesterol kategorije</b>				
Normalan	17 (38.6%)	14 (34.1%)	2 (11.8%)	0.6133
Patološki	9 (20.4%)	10 (24.4%)	1 (5.9%)	
Graničan	13 (29.5%)	11 (26.8%)	9 (52.9%)	
<b>Trigliceridi</b>				
Prosek (SD)	1.6 (1.2)	1.6 (1.2)	0.7 (0.2) *	0.0070
Opseg (M)	0.5-4.7(1.2)	0.4-6.4 (1.2)	0.4-1.0 (0.7)	
<b>Trigliceridi kategorije</b>				
Normalan	22 (50%)	21(51.2%)	8 (100%)	*0.02
Patološki	15 (34.1%)	9 (22%)	0%	
Graničan	1 (2.7%)*	4 (17.1%)*	0%	

Nije potvrđena razlika u odnosu na nivoe holesterola i LDL holesterola po grupama, a ni po kategorijama. Uočeno je da su nivoi triglicerida značajno viši kod gojaznih ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu, ali nije pokazana razlika u odnosu na stepen gojaznosti. Kod svih ispitanika u kontrolnoj grupi potvrđen je normalan nivo triglicerida (Tabela 16 i Grafikon 10).

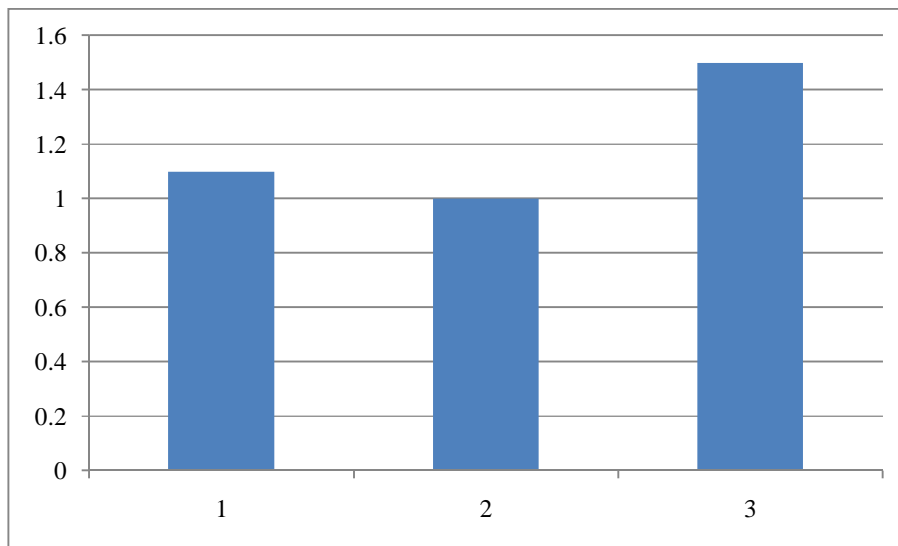


**Grafikon 10.** Trigliceridi

Takođe, dokazan je značajno niži nivo HDL holesterola kod gojaznih ispitanika u odnosu na normalno uhranjene pacijente. Pokazano je da su patološke vrednosti češće kod gojaznih ispitanika, što je dostiglo statističku značajnost. Podaci su sumirani u Tabeli 17 i Grafikonu 11.

**Tabela 17.** Lipidni status ispitanika: HDL i LDL

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	<b>p</b>
<b>N (%)</b>	36 (81%)	35 (85.3%)	8 (47%)	
<b>HDL</b>				
Prosek (SD)	1.1(0.3)	1.0 (0.3)	1.5 (0.4)	0.0040
Opseg (M)	0.6-1.8 (1.1)	0.5-1.7 (1.0)	0.8-2.0 (1.4)	
<b>HDL</b>				
Normalan	17 (38.6%)	10 (24.4%)	7 (41.2%)	0.0092*
Patološki	13 (29.5%)	21 (51.2%)*	1(5.9%) *	
Graničan	6 (13.6%)	4 (9.8%)	0 (0%)	
<b>LDL</b>				
Prosek (SD)	2.8 (0.8)	2.9 (0.7)	2.7 (0.3)	0.0956
Opseg (M)	1.5-4.9 (2.7)	1.9-4.5 (2.9)	2.1-3.0 (2.7)	
<b>LDL</b>				
Normalan	19 (43.2%)	17 (39%)	4 (23.5 %)	0.3654
Patološki	9(18.2%)	10 (24.4%)	0 (0%)	
Graničan	8 (18.2%)	8 (19.5%)	4 (23.5 %)	



**Grafikon 11. HDL**

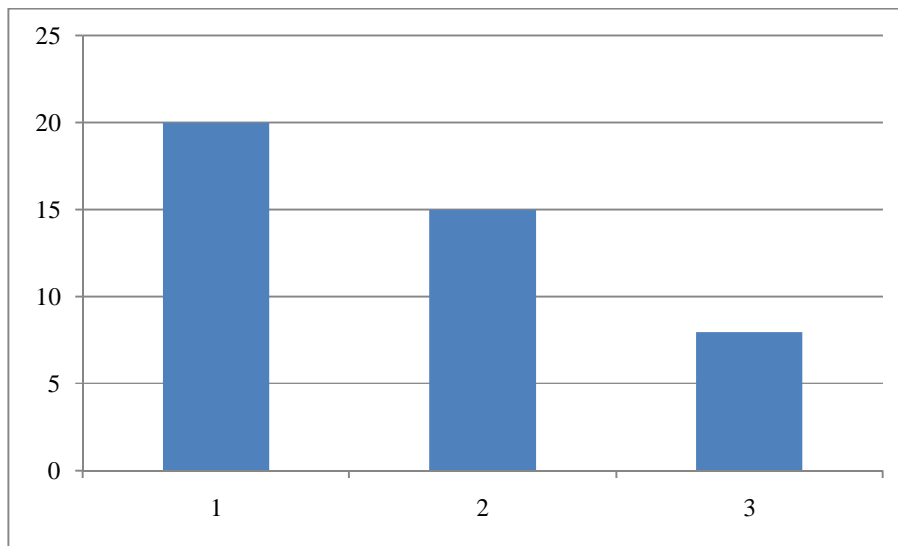
#### 6. 14. CRP i hepatogram

Pokazan je značajno viši nivo AST kod gojazne dece u poređenju sa normalno uhranjenom decom. Veći procenat patoloških vrednosti AST je uočen kod ekstremno gojazne dece u odnosu na umereno gojaznu decu. Nije potvrđena razlika u odnosu na vrednosti ALT među grupama. Utvrđeni su značajno viši nivoi CRP-a kod ekstremno gojaznih i znatno veći procenat patoloških vrednosti u odnosu na umereno gojaznu ispitanika. Potvrđeno je da je CRP u opsegu normalnih vrednosti kod svih ispitanika u kontrolnoj grupi. Podaci su prikazani u Tabelama 18 i 19 i Grafikonima 12 i 13.

**Tabela 18.** Hepatogram ispitanika

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	<b>p</b>
<b>N (%)</b>	34 (77%)	33 (80.5%)	8 (47%)	
<b>AST</b>				
Prosek (SD)	43.7 (20.5)	48 (17.2)	20.5 (4.5) *	P<0.00005
Opseg (M)	16-115 (36.5)	30-103 (43)	15-28 (19.5)	
<b>AST kategorije</b>				
Normalan	20 (45.4%)	15 (36.6%)	8 (47%%)*	0.0145
Patološki	14 (31.8%)	18 (44.0%)	0 (0%)	
<b>ALT</b>				
Prosek (SD)	22.4(9.1)	26.3(14.2)	33.1 (4.3) *	0.003
Opseg (M)	11-50 (20.5)	10-85 (22)	28-38 (33)	
<b>ALT kategorije</b>				
Normalan	33(75 %)	30 (73.2%)	8 (47.1%)	0.3972
Patološki	0 (0%)	2(4.9%)	0%	

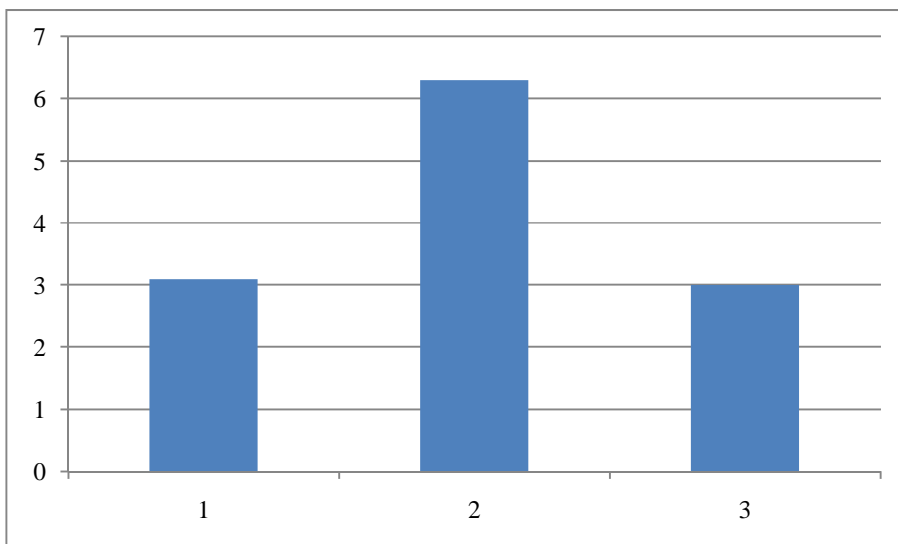




**Grafikon 12. AST**

**Tabela 19. CRP ispitanika**

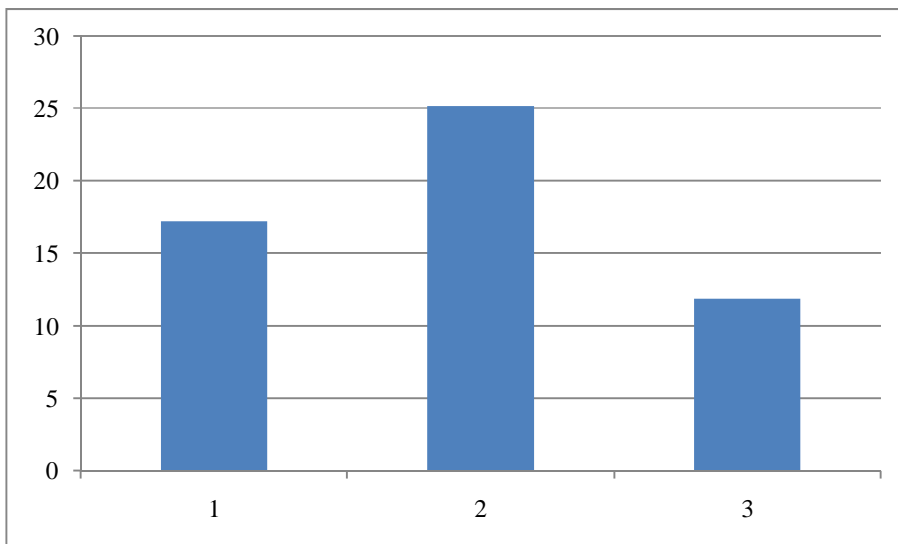
	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	<b>p</b>
<b>N (%)</b>	34 (77%)	33 (80.5%)	8 (47%)	
<b>CRP</b>				
Prosek (SD)	3.1(1.3) *	6.3(5.0) *	3.3 (1.0)	0.0042
Opseg (M)	1.5-6.3 (2.9)	1.2-24.8	2-4 (4)	
<b>CRP kategorije</b>				
Normalan	30 (88.2%)	20 (51.2%)	8 (100%)	0.0027*
Patološki	4 (11.7%)*	13 (31.7%)*	0 (0 %)	



**Grafikon 13. CRP**

#### 6.15. Bazične vrednosti

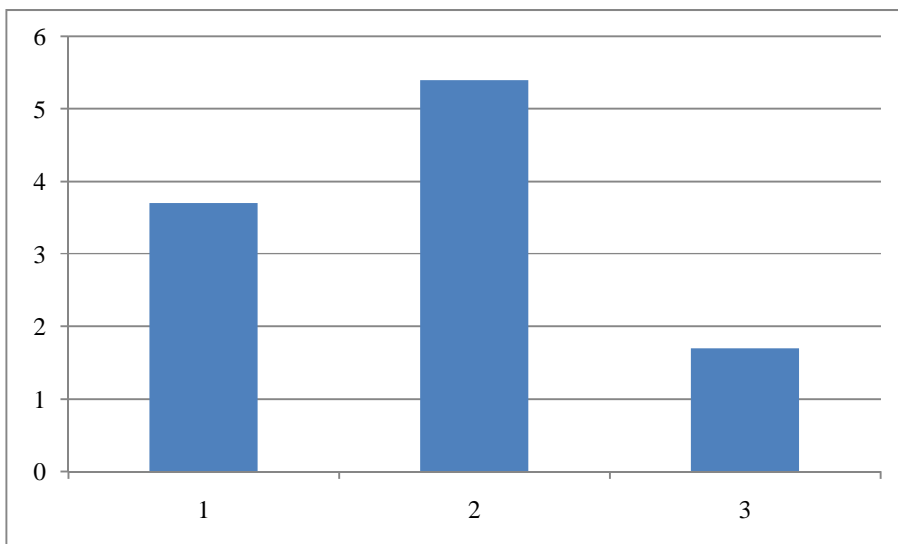
Nisu uočene razlike u glikemijama našte kod gojazne i normalno uhranjene dece. Potvrđeno je da su insulini našte, HOMA vrednosti i FGIR značajno viši u grupi ekstremno gojazne dece u odnosu na grupu umereno gojazne i normalno uhranjene dece (Tabela 20 i Grafikoni 14-16).



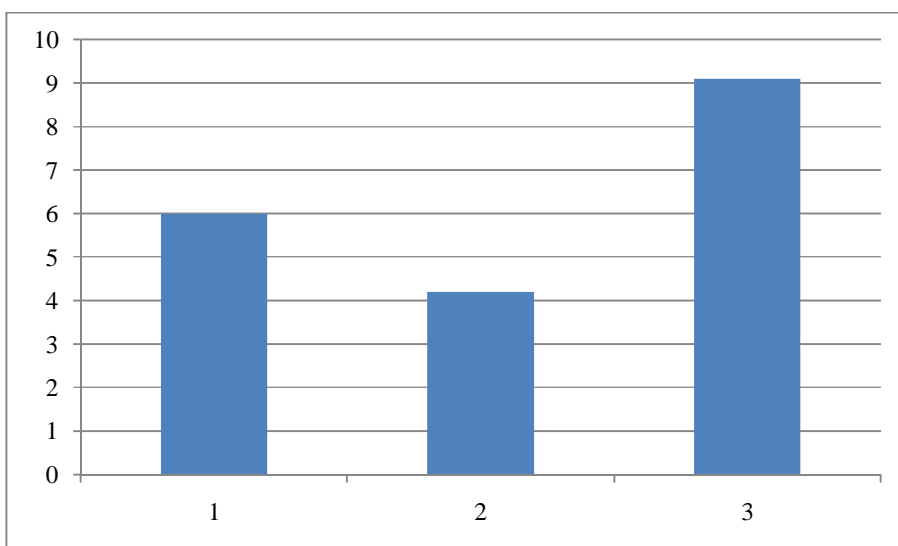
**Grafikon 14. Insulini našte**

**Tabela 20.** Bazične vrednosti

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	p
<b>Glukoza našte ( )</b>				
Prosek (SD)	4.86 (0.7)	4.79 (0.65)	4.82 (0.55)	
Opseg	2- 6.2	3.5- 6.7	3.7- 5.9	0.6300
<b>Insulin našte (μU/ml)</b>				
Prosek (SD)	17.2 (7.4)	25.2 ( 20.6) *	11.9 (6.7) *	0.004*
Opseg	5.3- 39.7	9.5 -140.4	5.5-29.2	
<b>HOMA-IR</b>				
Prosek (SD)	3.7 (1.7) *	5.4 (4.4) *	1.7 (0.9) *	0.01*
Opseg	0.9- 9.0	1.9 - 29.0	0.7- 3.7	
<b>FGIR</b>				
Prosek (SD)	6.0 (2.7)	4.2 (1.5)	9.1 (4.3)	< 0.00005
Opseg (M)	1.3-12.9 (5.2)	0.6-8.3 (4.1)	2.7-16.7	



**Grafikon 15. HOMA**



**Grafikon 16. FGIR**

#### 6.16. Glikemije tokom oGTT- a

Poređenjem svih vrednosti glikemija tokom oralnog testa opterećenja glukozom nije pokazana razlika među grupama (Tabela 21).

**Tabela 21.** Glikemije tokom oGTT

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	<b>p</b>
(mmol /L)				
<b>Glikemija 0 min</b>				
Prosek (SD)	4.86 (0.7)	4.79 (0.65)	4.82 (0.55)	
Opseg (M)	2- 6.2 (5)	3.5- 6.7 (4.8)	3.7- 5.9 (4.8)	0.6299
<b>Glikemija 0 min</b>				
< 5.5	37 (85%)	36 (88%)	16 (94%)*	0.0248
>5.5	7 (15%)	5 (12%)	1 ( 6%)	
<b>Glikemija 30 min</b>				
Prosek (SD)	7.8 (1.5)	7.5 (1.6)	7.47 (1.5)	0.9367
Opseg (M)	4.2-11.9 (7.7)	4-10.4 (7.6)	5.1-10.5 (7.5)	
<b>Glikemija 60 min</b>				
Prosek (SD)	7.1 (2.1)	7.2 (2.2)	6.7 (1.9)	0.7011
Opseg (M)	4.1-12.3 (6.4)	3.5-12.1 (6.7)	4.2-11.6 (6.8)	
<b>Glikemija 90 min</b>				
Prosek (SD)	6.8 (2.1)	6.5 (1.6)	6.1 (1.1)	0.6365
Opseg (M)	4-12.5 (6.3)	3.9-11.1 (6)	4.8-9.1 (5.7)	
<b>Glikemija 120 min</b>				
Prosek (SD)	6.5 (1.9)	6.1 (1.6)	5.7 (0.9)	0.2883
Opseg (M)	2.8-10.9 (6.4)	3.7-10.9 (5.8)	4.1-7.2 (5.6)	
<b>Poremećaj TG</b>				
Da	11 (25%)	6 (14.6%)	0	0.0248
Ne	33 (75%)	35 (85.4%)	17	

6.17. Insulini tokom oGTTa

**Tabela 22.** Insulini tokom oGTT

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	<b>p</b>
$\mu\text{U/ml}$				
<b>Insulin 0 min</b>				< 0.00005
Prosek (SD)	17.2 (7.4)	25.2 (20.6)	11.9 (6.7)	
Opseg (M)	5.3- 39.7(17.3)	9.5- 140.4 (20.2)	5.5-29.2 (8.8)	
<b>Insulin 30 min</b>				0.0004*
Prosek (SD)	151.92 (86.0)	197.5 ( 179.8)	72.1 (36.5) *	
Opseg (M)	35.3- 329	1.8 -989	6.1-136.6	
<b>Insulin 60 min</b>				0.0001*
Prosek (SD)	123.8 (74.4)	185.3 (189.4)	58.6 (18.3) *	
Opseg (M)	27.6- 339.1 (112)	20.7 – 994 (131.2)	27.7-87.9 (57.5)	
<b>Insulin 90 min</b>				0.0005*
Prosek (SD)	116.8 (75.2)	138.4 (129.2)	49.8 (26) *	
Opseg (M)	25-283.6 (105.1)	26.4-606 (99.3)	8.1-107.9 (46.2)	
<b>Insulin 120 min</b>				0.0006*
Prosek (SD)	109 (75.6)	114.6 (92.7)	38.3 (20.6)*	
Opseg (M)	12.8-290.3 (103.2)	3.1-409.8 (94.6)	6.7-78.9 (39.6)	
<b>Zbir insulina</b>				< 0.00005
Prosek (SD)	518.4 (258.8)	603.6 (426.7)	230.8 (58.6) *	
Opseg (M)	128.5-1154 (487.8)	198.6-2273 (446.5)	115.4-352.2 (217.7)	

Poređenje bazičnih nivoa insulina je dokazalo statistički znatno više vrednosti kod ekstremno gojaznih u odnosu na umereno gojazne i normalno uhranjene ispitanike. Pokazano je da su ostale vrednosti insulina tokom oGTT testa značajno više kod gojaznih u odnosu na normalno uhranjene ispitanike, ali nije potvrđena razlika u odnosu na stepen gojaznosti (Tabela 22).

#### 6.18. Insulinska senzitivnost/rezistencija

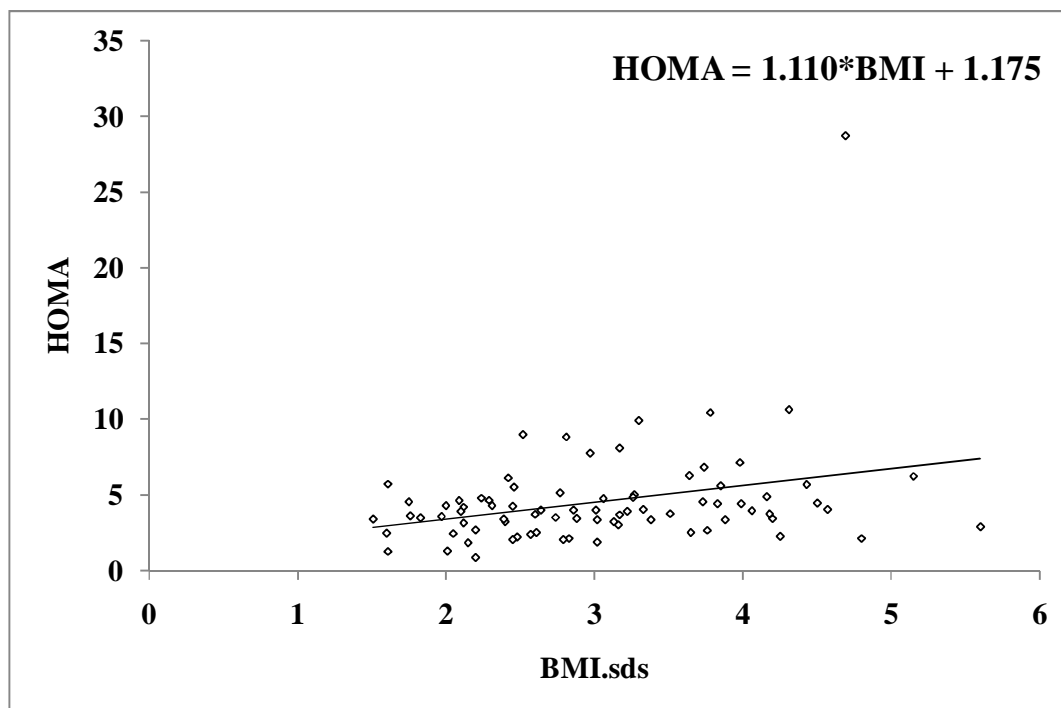
Analiza HOMA vrednosti je pokazala da kod 79% gojazne dece postoje vrednosti koje se mogu okarakterisati kao insulinska rezistencija (iznad 2.5). Uočeno je da je Matsuda index snižen kod trećine gojaznih ispitanika, a u granici normale kod svih normalno uhranjenih ispitanika. Nije pokazana razlika među grupama u odnosu na Matsuda index. (Tabela 23 i 24).

**Tabela 23.** Parametri insulinske senzitivnosti ispitanika

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	<b>p</b>
<b>Quicki</b>				
Prosek (SD)	0.32(0.04)	0.31 (0.04)	0.34 (0.02) *	0.0012
Opseg (M)	0.3-0.5 (0.31)	0.2-0.5 (0.31)	0.3-0.38 (0.34)	
<b>HOMA-IR</b>				
Prosek (SD)	3.7 (1.7) *	5.4 (4.4) *	1.7 (0.9) *	0.01*
Opseg (M)	0.9- 9.0	1.9 - 29.0	0.7- 3.7	
<b>HOMA% S</b>				
Prosek (SD)	51.9 (31.4)	40.8 (14.4)	73.5 (27.2) *	0.0003
Opseg (M)	1.2-157.6 (45.3)	17.4-84.2 (40.1)	28.4-131.5 (78.0)	

Poređenje odnosa glikemije i insulina naše kod naših ispitanika je pokazalo da je u grupi normalno uhranjenih ispitanika taj odnos bio iznad 7. Analiza je pokazala statistički značajnu razliku između sve tri grupe ispitanika, a najniža vrednost je uočena kod ekstremno gojazne dece.

Analizirajući korelaciju između HOMA i ITM pokazana je značajna korelacija ( $p=0.01$ )



**Grafikon 17.** Korelacija HOMA i ITM



**Tabela 24.** FGIR i Matsuda ispitanika

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	p
N	33	30	13	
<b>FGIR</b>				
Prosek (SD)	6.0 (2.7)	4.2(1.5)	9.1(4.3)	<0.0001
Opseg (M)	1.3-12.9(5.2)	0.6 - 8.3(4.1)	2.7-6.7 (9.6)	
<b>Matsuda</b>				
Prosek (SD)	2.9 (2.1)	2.4 (1.2)	4.5 (1.3)*	0.0001
Opseg (M)	0.9-10.0 (2.3)	0.6-5.2 (2.2)	2.6-7.1 (4.1)	
<b>Matsuda kategorija</b>				
Normalan	27%	24%	100%*	<0.0001
Povišen	73%	76%		

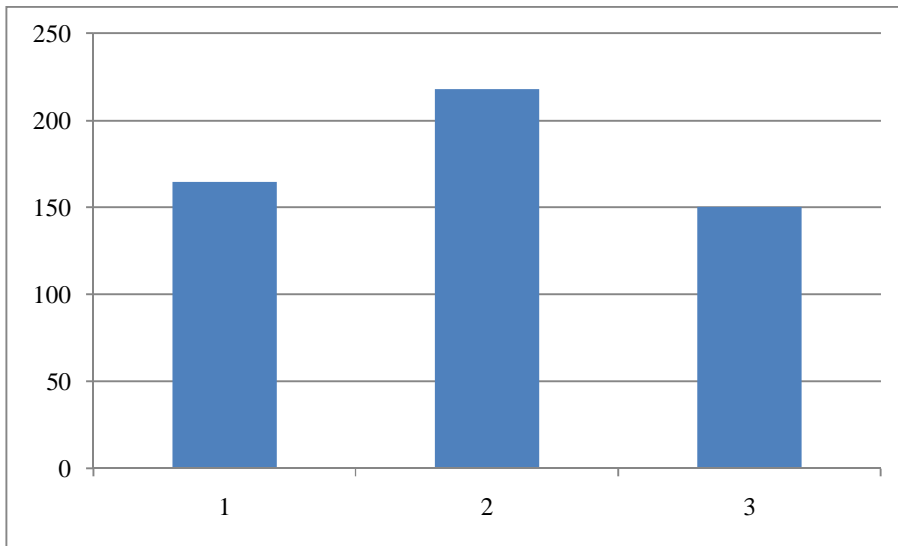
#### 6.19. Sekrecija insulina

Funkciju beta ćelije smo procenjivali iz parametara dobijenih tokom oralnog testa opterećanja glukozom ( HOMA%B, insulinogenog i dispozionog indeksa) i prve faze insulinskog odgovora izmerene tokom intravenskog testa opterećenja glukozom. Svi ovi testovi su pokazali da je sekrecija insulina u grupi ekstremno gojaznih ispitanika

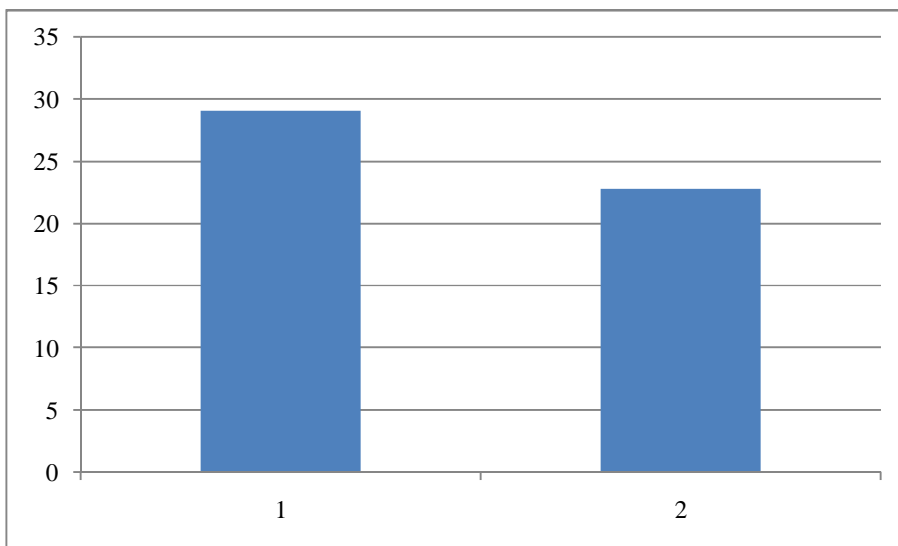
značajno niža u odnosu na umereno gojazne i normalno uhranjene pacijente (Tabela 25 i Grafikoni 18 i 19).

**Tabela 25.** Sekrecija insulina ispitanika

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	p
<b>HOMA % B</b>				
Prosek (SD)	164.8 (50.4) *	218.1 (61.5)	150.3 (83.4)	< 0.00005*
Opseg (M)	95.7-290.3 (160.3)	108.3-357.9 (213.2)	75.5-346.4 (125.4)	
<b>IGI</b>				
Prosek (SD)	2.9 (1.8)	3.8 (3.3)	3.1 (3.3)	0.04*
Opseg (M)	0.7-8.0 (2.4)	0.7-8.0 (3.2)	0.4-20.3 (1.2)	
<b>AIR</b>				
Prosek (SD)	29.1 (3.4)	22.8 (7.1)	na	0.04*
Opseg (M)	21.4-35.5	11.9-32.6		
<b>DI</b>				
Prosek (SD)	9.1 (8.9)	8.0 (8.0)	16.1 (33.1)	< 0.00005*
Opseg (M)	0.7-36.9 (6.4)	0.1-42.6 (6.0)	1.7-124.4 (6.3)	



**Grafikon 18. HOMA%B**



**Grafikon 19. AIR**

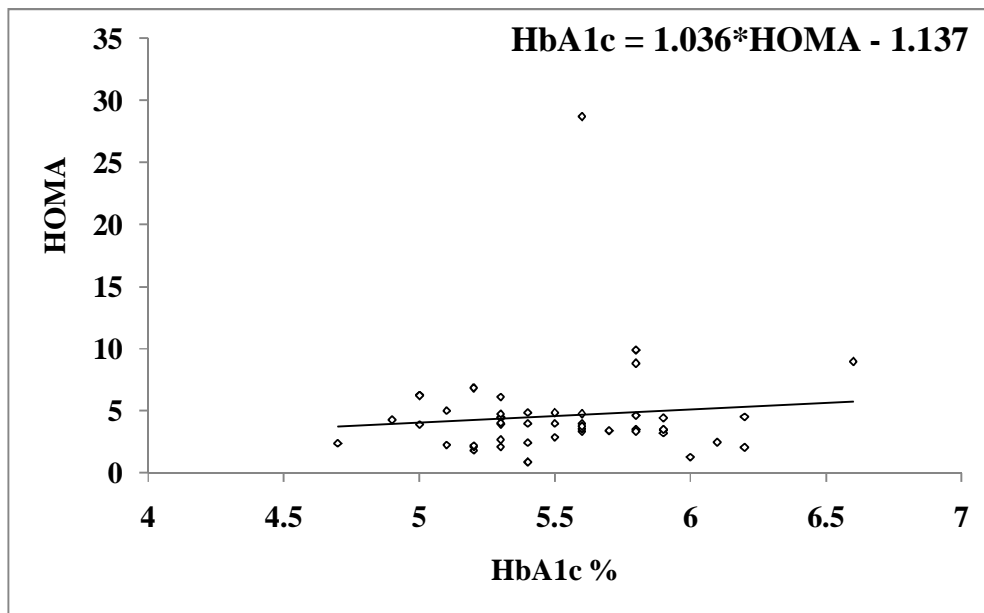
6.20. HbA1c

Kod 53.8% gojaznih ispitanika uočena je vrednost HbA1c iznad 5.5 %, ali nije nađena statistički značajna razlika između umereno i ekstremno gojaznih ispitanika (Tabela 26).

**Tabela 26.** HbA1c ispitanika

	<b>UG</b>	<b>EG</b>	<b>K</b>	p
<b>HbA1c</b>				
Prosek (SD)	5.6 (0.4)	5.5 (0.3)	5.6 (83.4)	0.7896
Opseg (M)	4.7-6.6 (5.5)	5-6.2 (5.5)	5.4-5.8 (5.5)	

Analiza korelacije HOMA I HbA1c nije pokazala značajnu korelaciju



**Grafikon 19.** Korelacija HOMA I HbA1c

### 6.21. Analiza prema polu

Analizirajući gojazne pacijente prema polu, primećujemo su devojčice ranije postale gojazne i da je gojaznost kod njih duže trajala. Pokazano je da je prosečna vrednost glikemija našte viša kod devojčica, a prosečne vrednosti triglicerida više kod dečaka u odnosu na devojčice (Tabela 27).

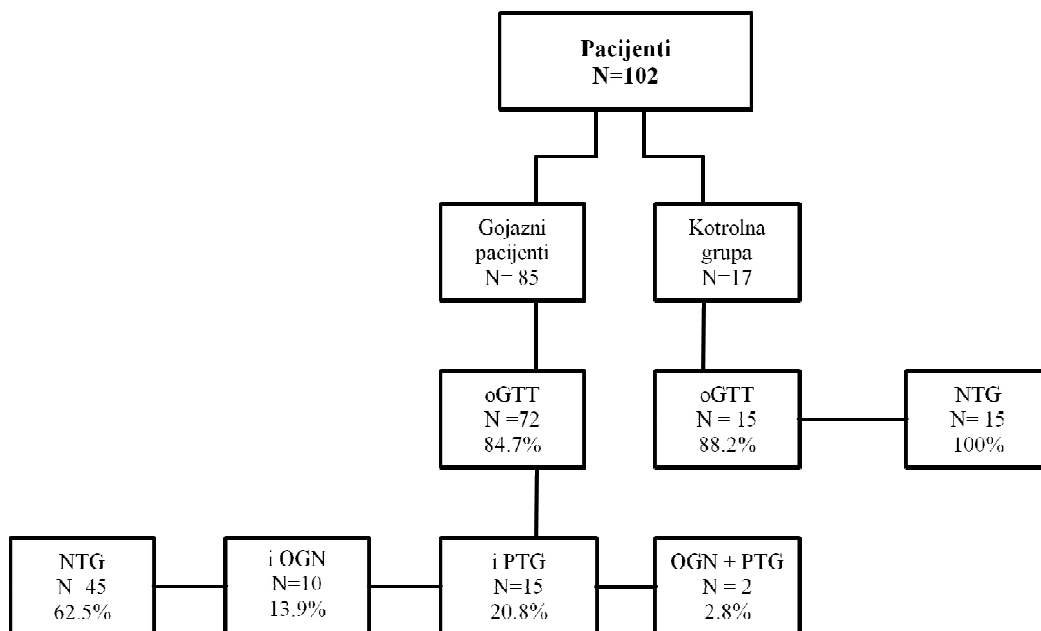
**Tabela 27.** Analiza gojaznih adolescenata u odnosu na pol

	<b>Dečaci</b>	<b>Devojčice</b>	<b>p</b>
<b>Početak gojaznosti</b>	7.1 (4.6)	4.2 (3.9)	0.011*
<b>Trajanje gojaznosti</b>	5.8 (3.9)	9.2 (4.4)	0.04*
<b>Glikemija našte</b>	4.7 (0.7)	5.0 (0.6)	0.015*
<b>Trigliceridi</b>	1.8 (1.4)	1.2 (0.6)	0.031*

## 6.22. Predijabetes

Oralni test opterećenja glukozom je urađen kod 72 (84.7%) gojaznih ispitanika i 15 (88.2%) normalno uhranjenih ispitanika u kontrolnoj grupi. 7 ispitanika u grupi gojaznih nije dalo saglasnost za izvođenje ovog testa, a za 6 ispitanika (2 u kontrolnoj grupi) neki od podataka nisu bili dostupni iz tehničkih razloga.

U grupi gojaznih ispitanika je njih 45 (62.5%), a u kontrolnoj grupi 15 (100%) ispitanika je procenjeno da ima normalnu toleranciju glukoze (NTG). Izolovana oštećena glikemiju našte (OGN) je utvrđena kod 10 (13.9%), poremećaj tolerancije glukoze (PTG) kod 15 (20.8%) ispitanika. Kombinovani poremećaj OGN+PTG je uočen kod samo 2 (2.8%) gojazna ispitanika. Kod nijednog ispitanika nije dijagnostikovao dijabetes. Podaci su prikazani u Grafikonu 20.



**Grafikon 20.**

NTG- normalna tolerancija glukoze, OGN – oštećena glikemija našte, PTG-poremećaj tolerancije glukoze

Radi daljeg poređenja ispitanika u odnosu na metabolizam glukoze smo pacijente sa oštećenom glikemijom našte i/ili poremećenom tolerancijom glukoze svrstali u grupu ispitanika sa predijabetesom.

Analiza ispitanika u predijabetesnoj grupi je pokazala da su stariji ( $14 \pm 2.4$  vs  $12.8 \pm 2.4$ ,  $p=0.05$ ), kao i češću zastupljenost ženskog pola (51.9% vs 31.1,  $p=0.08$ ). Uočeno je da su pacijenti sa predijabetesom u kasnijem stadijumu puberteta (63.0% vs 37.8%). Podaci su sumirani u Tabeli 28.

**Tabela 28.** Karakteristike ispitanika sa predijabetesom

	<b>NTG</b>	<b>Predijabetes</b>	<b>P</b>
<b>N (%)</b>	45 (62.5%)	27 (37.5%)	
<b>Uzrast (godine)</b>	12.8 (2.5)	14.0 (2.4)	0.0435*
<b>Pol</b>			
Dečaci	31 (68.9%)	13 (48.1%)	0.0805
Devojčice	14 (31.1%)	14 (51.9%)	
<b>ITM(kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Prosek (SD)	31.9 (4.8)	33.6 (6.2)	0.2919
<b>ITM SDS</b>	3.0 (1.1)	2.9 (0.8)	0.5337
Prosek (SD)			
<b>Pubertet</b>			
Rani (T2-3)	28(62.22%)	10(37.04%)	0.0382*
Kasni (T 4-5)	17(37.78%)	17(62.96%)	

Nije pokazana razlika među grupama u odnosu na porodičnu anamnezu, indeks telesne mase, lipidni status, insulin našte i FGIR.

Uočeno je da su glikemije našte i sve glikemije tokom celog oralnog testa opterećenja glukozom značajno više u predijabetesnoj grupi (Tabela 29).

**Tabela 29.** Glikemije tokom oGTT

Prosek (SD),	<b>NTG</b>	<b>Predijabetes</b>	<b>P</b>
<b>N (%)</b>	45 (62.5%)	27 (37.5%)	
<b>Glikemija našte</b>	4.4 (0.6)	5.3 (2.3)	< 0.0005*
<b>Glikemija 30 min</b>	7.0 (1.3)	8.7 (1.3)	< 0.0005*
<b>Glikemija 60 min</b>	6.1 (1.6)	8.8 (1.9)	< 0.0005
<b>Glikemija 90 min</b>	5.8 (1.2)	8.0 (1.9)	< 0.0005*
<b>Glikemija 120 min</b>	5.4 (1.0)	7.7 (1.8)	< 0.0005*

Analiza HOMA vrednosti je potvrdila više vrednosti kod ispitanika u predijabetesnoj grupi ( $5.3 \pm 2.3$  vs  $4.3 \pm 4.1$ ,  $p=0.007$ ) u poređenju sa NTG grupom (Tabela 30).

**Tabela 30.** Insulin našte i HOMA

Prosek (SD)	<b>NTG</b>	<b>Predijabetes</b>	<b>P</b>
<b>N (%)</b>	45 (62.5%)	27 (37.5%)	
<b>Insulin našte(<math>\mu</math>U/ml)</b>	21.5 (19.7)	22.6 (10.0)	0.2145
<b>HOMA</b>	4.28 (4.09)	5.33 (2.35)	0.0070*



Potvrđeno je da su u poređenju sa grupom koja je imala normalnu toleranciju glukoze, parametri insulinske senzitivnosti i sekrecije kao što su IGI, WBISI, Quicki i HOMA%B značajno niži u predijabetesnoj grupi (p= 0.07, 0.01, 0.02 i 0.04). Podaci su sumirani u Tabeli 31.

**Tabela 31.** Parametri insulinske sekrecije/rezistencije

Prosek (SD)	<b>NTG</b>	<b>Predijabetes</b>	P
<b>IGI</b>	4.0 (2.9)	2.1(1.6)	0.0009*
<b>QUICKI</b>	0.32 (0.04)	0.31 (0.04)	0.0194*
<b>WBISI</b>	3.1 (1.9)	1.9 (0.9)	0.004*
<b>HOMA %B</b>	208.7 (63.6)	176.0 (59.2)	0.0420*

**Tabela 32.** HbA1c

	<b>NTG</b>	<b>Predijabetes</b>	P
<b>N (%)</b>	26 (57.7%)	16 (59%)	
<b>HbA1c</b> Prosek (SD)	5.4 (0.3)	5.8 (0.4)	0.0014*

HbA1c je određen kod 58% ispitanika. Analiza je pokazala postojanje značajno viših vrednosti u predijabetesnoj grupi ( $5.4 \pm 0.3$  vs  $5.7 \pm 0.4$ ,  $p = 0.002$ ). Podaci su prikazani u Tabeli 32.

Nije pokazana značajna razlika u krvnom pritisku među grupama izuzev što je kod grupe ispitanika sa predijabetesom uočen značajno viši dijastolni pritisak u toku noći.

## 7. DISKUSIJA

Hipoteza ove studije je bila da ekstremno gojazni adolescenti, kod kojih postoji rizik od dijabetesa imaju smanjenu insulinsku senzitivnost, ali takođe i smanjenu sekreciju insulina.

### 7.1. Klinička relevantnost i poređenje sa sličnim studijama

Kod dece se tokom puberteta javlja prolazna insulinska rezistencija, koja predstavlja fiziološko stanje, a ne poremećaj [49-53]. Smanjena insulinska senzitivnost tokom puberteta uzrokuje kompenzatornu sekreciju insulina. Pokazano je da se insulinska rezistencija povećava sa početkom puberteta, kulminira u trećem stadijumu po Taneru i vraća se na prepubertetski nivo na kraju puberteta. Amiel je pokazala da postoji smanjenje insulinske senzitivnosti za 30% tokom puberteta [52]. Ove promene u aktivaciji i sekreciji insulina su najverovatnije povezane sa anaboličkim efektima insulina i hormona rasta tokom ubrzanog rasta u pubertetu. Iako su neka ispitivanja sugerisala da je promena insulinske senzitivnosti posledica promene u distribuciji masti, dalja ispitivanja su pokazala isti stepen smanjenja insulinske senzitivnosti i kod mršave i gojazne dece [55].

Pubertet je rizično doba za razvoj tipa 2 dijabetesa, jer prolazna insulinska rezistencija predstavlja dodatni stres za beta ćelije pankreasa [54]. Stoga je adolescencija još bitnija kod gojazne dece zbog rizika za razvoj T2D. Kod dece u pubertetskom uzrastu procena da li je insulinska rezistencija fiziološka ili patološka može da doprinese očuvanju funkcije beta ćelije pankreasa. Pošto i gojaznost i pubertet imaju ulogu u razvoju insulinske rezistencije, prepoznavanje povišene insulinske rezistencije je veoma značajno, naročito kod gojaznih adolescenata. Stepenski insulinske rezistencije kod devojčica je viši u odnosu na dečake istog uzrasta, ali je studija *Morana* i autora čak pokazala da te razlike nestaju ukoliko je ITM preko 27 kg/m<sup>2</sup> [53].

### 7.1.1 Klinički i laboratorijski parametri

U literaturi se opisuje veća učestalost tipa 2 dijabetesa i insulinske rezistencije kod ženskog pola [134-140]. U obe grupe naših gojaznih ispitanika je uočena veća učestalost ispitanika muškog pola. U ranijim decenijama su dečaci više vremena provodili napolju i baveći se sportom, ali sada provode najveći deo slobodnog vremena ispred ekrana [118, 120-124]. Možda je to i razlog porasta gojaznosti i muške predominacije u našem uzorku.

Analiza naših ispitanika prema polu je pokazala da su devojčice ranije postale gojazne, tako da je i ukupno trajanje gojaznosti kod njih bilo duže. Potvrđena je statistički značajna razlika u trajanju gojaznosti među grupama. Analiza nivoa glikemije našte je pokazala da su gojazne devojčice su imale značajno više nivoe u odnosu na dečake. Naši podaci su u saglasnosti sa podacima iz literature da postoji viši stepen insulinske rezistencije kod ženskog pola. [54]. Možemo pretpostaviti da će dugo trajanje gojaznosti ovim devojčicama potencijalno predstavljati dodatni faktor rizika, jer je *Everhart* je sa grupom autora još pre dve decenije pokazao da dužina trajanja gojaznosti povećava rizik za nastanak dijabetesa. [10].

Globalno povećanje gojaznosti dece i adolescenata eksponencijalno povećava rizik od nastanka insulinske rezistencije i tipa 2 dijabetesa (T2D) [37]. Insulinska rezistencija predstavlja neoseljivost perifernih tkiva (mišić, jetra, masno tkivo) na dejstvo insulina. Da bi se održala glukozna homeostaza, ćelije pankreasa kao kompenzatorni mehanizam povećavaju sekreciju insulina što dovodi do hronične hiperinsulinemije. U tom pokušaju da omogući adekvatnu sekreciju insulina, beta ćelija progresivno propada, što se smatra glavnim uzrokom nastanka T2D. Longitudinalne studije u adultnoj populaciji su potvrdile da je insulinska rezistencija značajan prediktivni faktor za nastanak T2D. Ispitivanja gojazne dece su takođe potvrdila da je insulinska rezistencija ključni faktor za nastanak poremećaja metabolizma glukoze, kao što je poremećaj tolerancije ili T2D [11-14, 18].

Podaci iz literature pokazuju da kod dece rođene sa malom težinom odnosu na gestacionu starost, u adultnom dobu postoji povećan rizik od insulinske rezistencije

[141]. Takođe, velika porođajna masa predstavlja rizik za razvoj tipa 2 dijabetesa, jer su majke te dece najverovatnije imale manifestni ili neprepoznati gestacioni dijabetes melitus [14, 45]. Analiza naših ispitanika nije pokazala da porođajna telesna masa predstavlja rizik za nastanak gojaznosti, jer nije potvrđena razlika u odnosu na ovaj parametar kod umereno i ekstremno gojaznih ispitanika. Čak nije uočena ni razlika između normalno uhranjenih i gojaznih ispitanika. Poredeći pacijente sa normalnom i poremećenom tolerancijom, nije pokazano da porođajna telesna masa predstavlja rizik za poremećaj metabolizma glukoze. Ovi naši podaci nisu u saglasnosti sa podacima iz literature [14, 45, 141]. Jedno od mogućih objašnjenja za ovakve rezultate je činjenica da je porođajna težina kod naših ispitanika uglavnom bila ujednačena i adekvatna za gestaciono doba.

Izostanak dojenja predstavlja jedan od poznatih epidemioloških faktora rizika za razvoj tipa 1 dijabetesa [142]. Noviji podaci iz literature govore da je tip 2 dijabetesa takođe češći kod dece koja nisu bila na prirodnoj ishrani [143]. U našem istraživanju smo pokušali da ispitamo da li postoji razlika između ekstremno i umereno gojazne dece u odnosu na podatak o prirodnoj/veštačkoj ishrani. Podaci o dojenju su postojali za 71.6% ispitanika. Analiza je pokazala da u grupi ekstremno gojazne dece veći procenat dece nije bio na prirodnoj ishrani u odnosu na grupu umereno gojazne dece (19.5% vs 2.3%,  $p = 0.0447$ ). Naši podaci se podudaraju sa podacima iz literature da prirodna ishrana utiče protektivno na prevenciju gojaznosti, naročito na one kod kojih se ekstremno izražena gojaznost javila u dečijem uzrastu [143]. Nije potvrđena statistički značajna razlika između grupa u odnosu na dužinu dojenja. Nije pokazan uticaj postojanja dojenja, kao ni njegovog trajanja na poremećaj metabolizma glukoze.

Postoji veća učestalost dijabetesa tipa 2, pa i poremećene tolerancije glukoze kod bliskih rođaka, kako prvog, tako i drugog stepena. Analiza podataka iz literature o porodičnoj anamnezi ukazuje na postojanje pozitivne porodične anamneze kod 80% , pa čak i više dece sa tipom 2 dijabetesa [144-145] . Smatra se da je osim genetskog uticaja veoma bitan i uticaj spoljne sredine, jer se te porodice nezdravo hrane i veoma su malo fizički aktivne. I kod naših gojaznih ispitanika je postojala pozitivna porodična anamneza za tip 2 dijabetesa kod 59% ispitanika. Nije pronađena razlika u odnosu ovaj parametar kod umereno i ekstremno gojaznih ispitanika.

Pacijenti su u skladu sa dizajnom studije podeljeni u dve grupe, umereno gojazne i ekstremno gojazne pacijente. Kriterijum je bio indeks telesne mase izražen preko skora standardne devijacije [127]. Obim struka je u našoj grupi ispitanika odlično korelirao sa indeksom telesne mase. Pronađena je visoko statistički značajna razlika u obimu struka kod umereno gojazne, ekstremno gojazne i normalno uhranjene dece. Ovi rezultati su u saglasnosti sa podacima iz literature, kao i kriterijumima za definiciju metaboličkog sindroma Nacionalnog udruženja za dijabetes (IDF) i Internacionalnog udruženja za dijabetes kod dece i adolescenata (ISPAD) koji uključuju i obim struka kao jedan od veoma važnih parametara [94, 129-30, 146].

Procena lipidnog statusa i patološki lipidni profil takođe spada u definiciju metaboličkog sindroma i sastavni je deo obaveznog panela ispitivanja koji se radi kod gojaznog deteta [11, 15, 146]. Patološki aterogeni lipidni profil gojaznih adolescenata se sastoji od povišenog ukupnog, LDL holesterola i triglicerida a sniženog HDL holesterola [147]. U studijama je pokazano da patološki lipidni profil korelira sa stepenom insulinske rezistencije kod gojaznih adolescenata [137]. Opisuje se da su kod gojaznih adolescenata sa hiperinsulinemijom u *Bogalusa* studiji postojali i 2.4 do 7 puta povišen nivoi ukupnog holesterola, LDL, a čak 12 puta viši nivoi triglicerida u poređenju sa normalno uhranjenim adolescentima [148-149]. Pretpostavlja se da postoji više mehanizama pomoću kojih insulinska rezistencija može da dovede do poremećaja metabolizma lipida. Poznato je da hiperinsulinemija dovodi do povećanja sinteze VLDL i na taj način može direktno da doprinese povećanju triglicerida i LDL holesterola [15]. Prisustvo insulinske rezistencije smanjuje funkciju lipoproteinske lipaze u tkivima, što takođe dovodi do porasta triglicerida i LDL holesterola u serumu. Pretpostavlja se da je insulinska rezistencija odgovorna za smanjene nivoe HDL holesterola i da uprkos pojačanoj sintezi HDL holesterola on ostaje značajno niži u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika [150].

U našem radu smo poredili lipidni status kod umereno, ekstremno gojazne dece i kod kontrolne grupe ispitanika. Lipidni status je određen u 81% gojaznih ispitanika i 47% adekvatno uhranjenih. Podatke smo izrazili kao srednje vrednosti i kao kategorije (normalni, povišeni i granični). Nivoi holesterola i LDL holesterola se nisu razlikovali po grupama, kao ni po kategorijama. Gojazni pacijenti su imali značajno više nivoe triglicerida u odnosu na kontrolnu grupu, ali nije dokazana razlika u odnosu na stepen

gojaznosti. Analiza nivoa triglicerida je pokazala normalne nivoe kod svih ispitanika u kontrolnoj grupi. Ovo potvrđuje podatke iz literature da postojanje povišenih vrednosti triglicerida ukazuje na rizik od postojanja metaboličkog sindroma [150]. Analizirajući nivo HDL holesterola u našoj grupi ispitanika zaključili smo da su gojazni pacijenti imali značajno niže nivoe u odnosu na normalno uhranjene pacijente. Poređenjem kategorija HDL među grupama smo utvrdili da su ekstremno gojazni pacijenti češće imali patološke vrednosti, što je dostiglo statističku značajnost. Bogalusa studija koja je analizirala podatke o faktorima rizika za kasniju pojavu kardiovaskularnih bolesti je pokazala da su povišen holesterol i LDL povezani sa ranim razvojem ateroskleroze [148-149]. Nisu dokazani povišeni nivoi holesterola i LDL kod naših ispitanika. Pretpostavljamo da uzrok može biti činjenica da trajanje njihove gojaznosti nije bilo dovoljno dugo ili da nije postojala porodična predispozicija za poremećaj lipidnog statusa.

Prekomerna telesna težina i gojaznost predstavljaju rizik za nastanak nealkoholnog steatoznog hepatitisa [151]. Jedina pravilna dijagnoza steatoze i nealkoholnog steatoznog hepatitisa se može postaviti biopsijom. S obzirom da je biopsija jetre u ovom uzrastu veoma invazivna procedura, u praksi koristimo i druge kriterijume za potvrdu postojanja masne jetre. Indirektno nam o tome govore povišenje transaminaza dva do tri puta iznad normalnih vrednosti, kao i ultrazvučni pregled. Ultrasonografski se može videti karakteristično uvećana masna jetra, svetlijeg izgleda [152-153].

U našem radu smo poredili srednje vrednosti jetrinih enzima, kao i njihove kategorije (normalne/patološke) među grupama. Analizirajući nivo AST pokazali smo da je bio značajno viši kod gojazne dece u poređenju sa normalno uhranjenom decom. Kada smo poredili grupe gojazne dece prema kategorijama, uočili smo patološke vrednosti AST kod većeg procenta ekstremno gojazne dece u odnosu na umereno gojaznu decu. Kod naše grupe ispitanika AST je predstavljao bolji marker udruženosti gojaznosti i steatoze, jer se nivoi ALT nisu razlikovali među grupama. Ultrazvučni pregled smo radili samo kod gojazne dece i nije pokazana značajna razlika u postojanju masne jetre u odnosu na stepen gojaznosti. Nijednom našem ispitaniku nismo radili biopsiju jetre.

Povišen krvni pritisak je takođe jedan od pokazatelja metaboličkog sindroma [146]. Smatra se da je insulinska rezistencija kod adolescenata povezana sa hroničnim zadržavanjem natrijuma. Ovaj efekat je reverzibilan i nestaje nakon gubitka težine i povećane fizičke aktivnosti. Kod svih naših ispitanika je izmeren krvni pritisak na prijemu, a u grupi gojazne dece je rađen i 24 h kontinuirani monitoring krvnog pritiska.

Poređenje prosečnih vrednosti krvnog pritiska gojaznih i normalno uhranjenih ispitanika je pokazalo da je krvni pritisak nešto viši u grupi gojaznih ispitanika u odnosu na adekvatno uhranjene pacijente, mada to nije dostiglo statističku značajnost. Krvni pritisak u normalnom opsegu za uzrast je uočen kod 64 % gojaznih ispitanika. Nije pokazana razlika u odnosu na vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska među grupama. Pretpostavljamo da gojaznost kod naših ispitanika nije dovoljno dugo trajala da bi dovela do poremećaja krvnog pritiska. Naši rezultati se razlikuju od podataka iz literature, jer je *Bogalusa* studija pokazala pozitivnu korelaciju između krvnog pritiska i insulina našte, koja se održavala i nakon korekcije u odnosu na indeks telesne mase. Ova korelacija je postojala čak i kod vrlo male dece, uzrasta 5 godina [148-150]. Možemo da pretpostavimo da je dodatni razlog za ovo neslaganje naših rezultata sa podacima iz literature etnicitet (naši pacijenti su bili isključivo bele rase) ili mali broj ispitanika uključenih u naše istraživanje.

### 7.1.2. Insulinska rezistencija

Jedan od ciljeva našeg rada je bio da se utvrdi da li postoji porast insulinske rezistencije sa gojaznošću. Zlatni standard za procenu insulinske rezistencije je hiperinsulinemijsko-euglikemijski klamp, koji je vrlo komplikovan za izvođenje [81]. Zbog toga su u brojnim epidemiološkim studijama poređene i validirane druge metode [88, 93]. Najčešće korišćene su homeostatski model (HOMA), odnos glikemije i insulina našte (FGIR), Quicki i Matsuda index.

HOMA se izračunava tako što se proizvod koncentracije glukoze i insulina podeli sa konstantom [83, 87]. Za razliku od drugih metoda procene insulinske senzitivnosti homesotatski model u svojoj kalkulaciji kompenzuje hiperglikemiju našte.



Sa porastom insulinske rezistencije rastu i HOMA vrednosti, a smatra da insulinska rezistencija postoji ako je ona iznad 2.5.

Kod naših ispitanika smo poredili HOMA indeks kod ekstremno i umereno gojazne dece. U odnosu na grupu normalno uhranjene dece, kod umereno gojazne dece je uočen dvostruko veći, a kod ekstremno gojazne dece čak četiri puta veći HOMA indeks. Pokazano je da su HOMA-IR vrednosti iznad 2.5 kod 94 % gojaznih ispitanika, a najviše vrednosti su uočene kod ekstremno gojaznih ispitanika. Analizirajući korelaciju između HOMA i ITM kod naših ispitanika, pokazana je značajna korelacija ( $p=0.01$ )

Odnos glikemije i insulina našte (FGIR) se smatra dobrim pokazateljem insulinske rezistencije. Sa porastom insulinske rezistencije, FGIR se smanjuje, a kod osoba sa insulinskom rezistencijom je manji od 7 [ 96-98]. Poređenje odnosa glikemije i insulina našte kod naših normalno uhranjenih ispitanika je potvrdilo vrednosti FGIR iznad 7. Patološke vrednosti ovog indeksa su uočene kod obe grupe gojaznih ispitanika. Pokazana je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima FGIR-a kod sve tri grupe ispitanika, a najniža vrednost je izmerena u grupi ekstremno gojazne dece. I ovaj indeks insulinske rezistencije je indirektno pokazao da insulinska rezistencija raste sa stepenom gojaznosti.

Sledeći parametar koji smo analizirali je kvantitativni indeks provere insulinske senzitivnosti (QUICKI). Posebnost ovog metoda procene insulinske rezistencije je u tome što može da se primeni i na normoglikemične i hiperglikemične ispitanike. Izračunava se preračunavanjem recipročne vrednosti zbira logaritamski izraženih koncentracija glukoze i insulina našte. Sa smanjenjem nivoa insulina u serumu dolazi do porasta QUICKI indeksa. U stanjima kao što je dijabetes, intolerancija glukoze i hiperlipidemija udružena sa insulinskom rezistencijom, QUICKI indeks je niži nego kod zdravih osoba. U studijama kod odrasle populacije pokazano da je vrednost ispod 0.357 povezana sa velikim rizikom za postojanje metaboličkog sindroma. Naravno, ove vrednosti zavise i od eseja i od laboratorije [89-90].

Tome u prilog govori da su uočene niže prosečne vrednosti Quicki indeksa kod sve tri grupe naših ispitanika u odnosu na podatke iz drugih publikovanih radova. Pretpostavljamo je uzrok ove razlike postojanje pubertetske insulinske rezistencije.

*Keskin* i grupa autora su poredili grupe adolescenata sa i bez insulinske rezistencije i takođe našli da je QUICKI indeks bio niži kod obe grupe adolescenata [154]. Pokazano je da je Quicki indeks niži kod naših ekstremno gojaznih u odnosu na umereno gojazne adolescente, ali to nije dostiglo statističku značajnost. Uočeno je da je QUICKI indeks značajno niži kod obe grupe gojaznih ispitanika, kod čak 86% njih, ispod cut off vrednosti preporučenih u literaturi. Takođe je dokazano da je ovaj parametar kod gojaznih ispitanika niži u poređenju sa normalno uhranjenim adolescentima.

### 7.1.3 Glikemije i insulini tokom testa opterećenja glukozom i insulinska sekrecija

Analiza glikemija naše i tokom opterećenja glukozom nije pokazala razliku između grupa gojazne dece, a takođe se nije ni razlikovala od vrednosti kod normalnih ispitanika. Na našem uzorku ispitanika merenje glikemije u bilo kom uzorku nije predstavljalo prediktivni faktor za postojanje metaboličkog sindroma. Ovi rezultati su u saglasnosti sa podacima *Libman* i autora koji nisu potvrdili da postoji povezanost između vrednosti glikemija u 0 i 120 minutu oralnog testa opterećenja glukozom i rizika od kardiovaskularnih bolesti [155]. Ti podaci najverovatnije govore u prilog tome da i kod dece sa prekomernom telesnom težinom postoji relativno očuvana funkcija beta ćelije, a da se tek sa pojavom dijabetesa ispoljava potpuni poremećaj funkcije beta ćelije. Moguće je, međutim, da postoje i drugi genetski i metabolički faktori prisutni kod neke od ove dece koji doprinose poremećaju tolerancije glukoze i progresivnoj disfunkciji beta ćelije.

Nasuprot tome, vrednosti insulina kako bazične, tako i u svim uzorcima tokom testa opterećenja glukozom su se značajno razlikovale među grupama. Najviše vrednosti insulina tokom celog testa opterećenja glukozom pokazane su kod ekstremno gojaznih ispitanika. U grupi gojaznih ispitanika potvrđena je insulinska rezistencija i analizom podataka o vrednostima insulina tokom oGTT. Vrednosti insulina u 120 min  $> 75 \mu\text{U/ml}$  su postojale kod 93%, pik insulina  $>150 \mu\text{U/ml}$  kod 62% i ukupni zbir insulina  $> 300 \mu\text{U/ml}$  kod 100% ispitanika. Slične podatke su dobili i drugi autori [155].

Insulinska sekrecija je procenjivana iz podataka dobijenih tokom oralnog testa opterećenja glukozom, kao što su insulinogeni i dispozicioni indeks i HOMA %B ćelije.

Svi ovi parametri su pokazali da postoji statistički značajno sniženje insulinske sekrecije kod gojaznih adolescenata u odnosu na normalno uhranjene ispitanike. Uočeno je da je ovo sniženje naročito izraženo u grupi ekstremno gojaznih ispitanika. Podaci da kod gojaznih ispitanika crne i hispano rase postoji ne samo snižena insulinska senzitivnost, nego i smanjena sekrecija insulina su publikovani i ranije [13, 17, 33-34].

Jedna od specifičnosti našeg istraživanja je da smo jednoj grupi adolescenata uradili intravenski test opterećenja glukozom radi procene prve faze insulinskog odgovora. Ta grupa ispitanika koja je pristala na ispitivanje je bila mala (27 ispitanika), a kompletne podatke smo obradili za njih 20 (11 u ekstremno gojaznoj i 9 u umereno gojaznoj grupi). Analiza akutnog insulinskog odgovora je pokazala je da je bio značajno niži u grupi ekstremno gojaznih u odnosu na umereno gojazne adolescente.

#### 7.1.4 Predijabetes

Predijabetes je stanje izmenjene tolerancije glukoze, povezano sa visokim rizikom progresije u tip 2 dijabetesa i kod odraslih i kod dece. Karakteriše ga izolovana povišena glikemija našte, izolovani poremećaj tolerancije glukoze ili kombinacija ova dva poremećaja [35].

Oralni test opterećenja glukozom je urađen u 72 (84.7%) gojazna ispitanika i 15 (88.2%) normalno uhranjenih ispitanika u kontrolnoj grupi.

U grupi gojaznih ispitanika je kod 45 (62.5%), a u kontrolnoj grupi 15 (100%) ispitanika dokazana normalna tolerancija glukoze (NGT). Izolovana oštećena glikemiju našte (OGN) je utvrđena kod 10 (13.9%), poremećaj tolerancije glukoze (PTG) kod 15 (20.8%) i kombinovani poremećaj kod samo 2 (2.8%) gojazna ispitanika. Kod nijednog ispitanika nije dijagnostikovani dijabetes.

Prevalenca od 13.5% dece sa poremećajem tolerancije glukoze je znatno veća od one koja se opisuje u zemljama Evrope, ali manja nego u radovima iz Amerike [134-140, 145, 157-159]. Sinha et al su objavili prevalencu od 25% PTG kod dece i 21% kod adolescenata i prevalencu od 4% tipa 2 dijabetesa. Učestalost je bila veća kod Hispano Amerikanaca (23%) i ljudi crne rase (33%) nego kod onih bele rase (19.6%)

[37]. Ova razlika se može objasniti razlikama u životnim stilovima ove tri populacije dece [137].

Povišena glikemija našte je potvrđena samo kod dva ispitanika sa poremećajem tolerancije glukoze, sugerišuci da je hiperglikemija našte odraz uznapredovalog stanja poremećenog metabolizma glukoze. Na osnovu ovih podataka možemo zaključiti da ni samo glikemija našte, ali ni isključivo procena insulinske rezistencije ne mogu da budu efektivne metode skrininga. Moguće je da nesposobnost beta ćelija da kompenzuje insulinsku rezistenciju doprinosi pogoršanju insulinske rezistencije.

Radi daljeg poređenja ispitanika u odnosu na metabolizam glukoze smo pacijente sa oštećenom glikemijom našte i/ili poremećenom tolerancijom glukoze svrstali u grupu ispitanika sa predijabetesom. Neki od predloženih faktora koji doprinose nastanku poremećaja tolerancije glukoze i tipu 2 dijabetesa kod mladih su pozitivna porodična anamneza, insulinska rezistencija koja se pogoršava u pubertetu i predominantno visceralna, tj abdominalna gojaznost. Poređenje osnovnih karakteristika ove dve grupe je pokazalo da su pacijenti u predijabetesnoj grupi stariji, u kasnijim fazama puberteta i da je uočena predominacija ženskog pola u odnosu na gojazne pacijente se normalnom tolerancijom glukoze. Ovi rezultati se podudaraju sa rezultatima iz literature da duže trajanje gojaznosti povećava rizik za nastanak tipa 2 dijabetesa [54].

Pošto se opisuje postojanje genetičke i familijarne komponente kod tipa 2 dijabetesa, pozitivna porodična anamneza je često korišćena kao surogat mera rizika. [159-162]. Podaci iz ranijih istraživanja upućuju da potomci ispitanika sa tipom 2 dijabetesa imaju veći procenat patološkog profila rizika od dece čiji roditelji imaju normalnu toleranciju glukoze.

U našem ispitivanju, međutim, pozitivna porodična anamneza za tip 2 dijabetesa, čak ni kod prvih potomaka nije imala značajan uticaj na postojanje poremećaja tolerancije glukoze, pa čak ni insulinske rezistencije. Takođe, nije pokazana značajna razlika u odnosu na indeks telesne mase i bazične vrednosti insulina između ove dve grupe ispitanika. Naši rezultati su u skladu sa podacima grupe autora iz Izraela koji upućuju da gojaznost sama po sebi nije dovoljna da izazove poremećaj

glikoregulacije [37]. Pretpostavljamo da je mogući uzrok nepostojanja ove razlike i činjenica da je većina naših ispitanika bila veoma gojazna, sa prosečnim indeksom telesne mase od 32 kg/m<sup>2</sup>.

Pokazano je da su sve vrednosti glikemija tokom testa opterećenja glukozom značajno više u grupi ispitanika sa predijabetesom nego u grupi ispitanika sa normalnom tolerancijom glukoze. Uzrok postojanja ove značajne razlike je i činjenica da su glikemija našte i u 120 minutu deo definicije predijabetesa [35].

Utvrđeno je da su parametri insulinske rezistencije kao što su: ukupna insulinska senzitivnost, procenjena preko Matsuda indeksa, kao i HOMA I QUICKI značajno niži u grupi ispitanika sa predijabetesom, što je u skladu sa nalazima drugih autora [38]. Postoje saopštenja da kod ispitanika sa poremećajem tolerancije glukoze postoji sniženje insulinogenog indeksa i HOMA %B [37]. Slične rezultate smo potvrdili i u našem istraživanju merenjem HOMA% B, insulinogenog i dispozicionog indeksa. Dokazano je da su svi ovi parametri niži kod ispitanika sa predijabetesom u odnosu na grupu sa normalnom tolerancijom glukoze. Ovi podaci nam ukazuju da kod ovih ispitanika već postoji snižena sekrecija insulina, što predstavlja ozbiljan faktor rizika za progresiju u tip 2 dijabetesa.

Novi konsenzus *Američkog udruženja za dijabetes* iz 2015 godine preporučuje HbA1c kao jednu od skrining metoda za dijagnozu dijabetesa kod odraslih [30]. Postoje brojne prednosti korišćenja ove metode kod dece. Ovaj uzorak ne zahteva prekončno gladovanje, postoji mogućnost uzoraka iz kapilarne krvi, a i rezultati se dobijaju za manje od pola sata. Sve ove pogodnosti omogućile bi skrining u ambulantama, ali u u epidemiološkim studijama iz uzoraka na terenu. Međutim, podaci iz literature su kontradiktorni, neki autori su predložili da cut off vrednost bude 5.8%, ali to nije potvrđeno u radu koji su objavili *Caprio* i saradnici [135, 162]. U našem istraživanju je ova analiza određena kod polovine ispitanika. Dokazane su značajno više prosečne vrednosti HbA1c u grupi ispitanika sa predijabetesom u poređenju sa pacijentima koji su imali normalnu toleranciju glukoze. Ovi nalazi nam sugerišu da bi određivanje HbA1c mogao biti dobar parametar za skrining tipa 2 dijabetesa kod određene grupe ispitanika [21- 22, 30].

## 7.2. Ograničenja studije

Najznačajnije ograničenje predstavlja mali broj ispitanika uključenih u naše istraživanje. Ipak, u ovoj prospektivnoj studiji smo ispitivali pacijente tokom 3 godine i u istraživanje je uključena većina ispitanika koja su upućena na ispitivanje zbog gojaznosti.

Populacija ispitanika je visoko selektovana grupa gojaznih ispitanika upućenih u našu ustanovu, tercijarni zdravstveni centar. Ne bi bilo moguće učiniti ekstrapolaciju ovih rezultata na prevalencu predijabetesa u celoj Srbiji.

Nažalost, nisu nam bili dostupni podaci o vrednostima HbA1c za sve pacijente, a nisu ni svi pacijenti pritsali na ispitivanje tolerancije glukoze, što može da utiče na dobijene rezultate.

## 7.3. Pravci daljih istraživanja

Primenjeni testovi su relativno invanzivni, udruženi sa neprijatnostima kao što je uzimanje venskih uzoraka krvi, gladovanje tokom noći, boravak u bolnici i odsustvovanje iz škole. Ovo istraživanje je pokazalo da kod grupe gojaznih ispitanika postoje sniženje insulinske rezistencije i sekrecije, kao i promena njihovog odnosa. Pokazano je da se ovi poremećaji pogoršavaju sa stepenom gojaznosti, ali i njenim trajanjem. Takođe je utvrđen visok stepen poremećaja metabolizma glukoze kod naše grupe gojaznih ispitanika. Ovi podaci nalažu potrebu za ranom dijagnostikom i prevencijom gojaznosti. Ispitivanje bi trebalo da obuhvati celu populaciju, a ne samo probrane pacijente koji se upućuju dečjom endokrinologu. U adultnoj populaciji su predložene mere prevencije i ranog prepoznavanje tipa 2 dijabetesa korišćenjem upitnika [25-29, 163]. Ovi upitnici su jednostavni i primenljivi u vanbolničkim uslovima. Predlog upitnika za adolescente je dat u prilogu 1.

U našem ispitivanju smo uočili postojanje grupe gojaznih ispitanika koji ne ispunjavaju kriterijume za dijagnozu metaboličkog sindroma. Kod ove grupe ispitanika lipidni status je normalan, a nisu uočeni parametri koji potvrđuju insulinsku rezistenciju. Nameće se dilema da li je potrebno dalje praćenje i ispitivanje ovih ispitanika. *Kurtoglu*

sa saradnicima je pokazao da nepostojanje insulinske rezistencije ne umanjuje rizik od metaboličkog rizika kod ovih ispitanika [164]. Jer, iako ove pacijente možemo okarakterisati kao metabolički zdrave, adultne studije su pokazale da samo trećina njih nakon praćenja od 4 godine zadržava povoljan metabolički profil [165]. Potrebna su dalja ispitivanja koja bi praćenjem ovih ispitanika pokazala da li će i nakon 5 godina ostati metabolički zdrave gojazne osobe ili je to stanje samo tranzitorno.

Takođe bi u daljim ispitivanjima trebalo definisati grupu ispitanika kod koje je neophodno intervenisati ne samo promenom životnog stila, već i medikamentoznom terapijom [167-168]

## 8. ZAKLJUČAK

Rezultati ovog rada ukazuju na visok stepen premećaja metabolizma kod gojaznih ispitanika koji su učestvovali u ovom ispitivanju.

Glavni zaključci našeg istraživanja su sledeći:

1. Kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D postoji povišen nivo insulinske rezistencije
2. Kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D postoji smanjena sekrecija insulina
2. Postoji poremećaj odnosa insulinske rezistencije i insulinske sekrecije kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D.
3. Grupa ekstremno gojaznih je ranije postala gojazna u odnosu na grupu umereno gojaznih adolescenata, a kod značajno većeg broja ispitanika gojaznost je počela pre četvrte godine života
4. Potvrđena je dobra korelacija između indeksa telesne mase i obima struka i u našoj grupi ispitanika
5. Uočene su povišene vrednosti krvnog pritiska je kod gojazne dece u odnosu na normalno uhranjenu decu, ali to nije dostiglo statističku značajnost
6. U grupi ekstremno gojazne dece je detektovan češći poremećaji lipidnog statusa (povišen nivo triglicerida i snižen nivo HDL) u odnosu na grupu umereno gojazne i normalno uhranjene dece
7. Uočena je veća učestalost steatoze jetre (procenjene preko nivoa AST) kod gojazne dece u poređenju sa normalno uhranjenom decom. Utvrđen je veći procenat patoloških vrednosti AST u grupi ekstremno gojazne dece u odnosu na umereno gojaznu decu.



8. Dokazano je da je nivo insulinske senzitivnosti značajno niži u grupi ekstremno gojazne dece u odnosu na umereno gojazne i normalno uhranjene pacijente
9. Utvrđeno je da je nivo insulinske sekrecije značajno niži u grupi ekstremno gojazne dece u odnosu na umereno gojazne i normalno uhranjene pacijente
10. Utvrđeno je da pojedini klinički parametri, kao što su trajanje gojaznosti i stadijum puberteta pogoršavaju status glukozne tolerancije kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj tipa 2 dijabetesa
11. Postoji visok procenata poremećaja metabolizma glukoze kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj T2D
12. Procenat poremećaja glikozne tolerancije kod gojaznih adolescenata sa rizikom za razvoj tip 2 dijabetesa je iznosio 13.2%.
13. Zapažen je visok procenat predijabetesa (37.5%) u grupi gojazne dece
14. Nisu detektovani pacijenti sa tipom 2 dijabetesa u našoj grupi ispitanika

Rezultati ovog rada potvrđuju našu primarnu hipotezu da ekstremno gojazni adolescenti, kod kojih postoji rizik od dijabetesa imaju smanjenu insulinsku senzitivnost, ali takođe i smanjenu sekreciju insulina.

Ovi nalazi nalažu naše angažovanje na prevenciji i lečenju gojaznosti kod dece. Potrebna su dalja ispitivanja koja bi nam pomogla u boljem razumevanju patofiziologije progresije gojaznosti u predijabetes i dijabetes.

## 9. LITERATURA

1. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics* 1998; 102(3):E29.
2. Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics, CDC Growth Charts, United States. Department of Health and Human Services: Hyattsville MD.
3. Tremblay, M.S. and J.D. Willms, Secular trends in the body mass index of Canadian children. *CMAJ*, 2000; 163(11): 1429-33.
4. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1728-1732.
5. Proctor MH, et al., Television viewing and change in body fat from preschool to early adolescence: The Framingham Children's Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003; 27(7): 827-33.
6. Troiano RP, Physical inactivity among young people. *N Engl J Med*, 2002; 347(10): 706-7.
7. Nielsen SJ and P. BM., Patterns and trends in food portion sizes, 1977-1998. *JAMA*, 2003; 289(4): 450-3.
8. Rocchini AP. Childhood obesity and a diabetes epidemic. *N Engl J Med* 2002;346(11):854-5.

9. Despres, J.P., Health consequences of visceral obesity. *Annals of Medicine.*, 2001; 33(8): 534-41.
10. Everhart JE, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. *Diabetes* 1992;41(2):235-40.
11. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(3):405-19.
12. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-2539.
13. Giannini C, Weiss R, Cali A, Bonadonna R, Santoro N, Pierpont B, Shaw M, Caprio S. Evidence for early defects in insulin sensitivity and secretion before the onset of glucose dysregulation in obese youths: a longitudinal study. *Diabetes*. 2012;61(3):606-14.
14. Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW, Cupples LA, Singer DE. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance. The Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med* 1998;128(7):524-33.
15. May AL, Kuklina EV, Yoon PW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999-2008. *Pediatrics* 2012;129(6):1035-41.
16. The HEALTHY Study Group A School-Based Intervention for Diabetes Risk Reduction. *N Engl J Med* 2010; 363(5):443-453.
17. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? *Diabetes Care* 2005;28(3):638-44.
18. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S62 – S69 .

19. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
20. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167.
21. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665–1673.
22. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–811.
23. Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Am J Prev Med* 2011;40:11–17.
24. Vendrame F, Gottlieb PA: Prediabetes: prediction and prevention trials. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:75–92.
25. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M and others. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343-50.
26. Penn L, White M, Oldroyd J, Walker M, Alberti KG, Mathers JC. Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. *BMC Public Health* 2009;9:342.

27. Uusitupa M, Lindi V, Louheranta A, Salopuro T, Lindstrom J, Tuomilehto J. Long-term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of people with impaired glucose tolerance: 4-year results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2003;52(10):2532-8.
28. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
29. Larson H, Lindgarde F, Berglund G, Ahren B: Prediction of diabetes using ADA or WHOcriteria in post-menopausal women: a 10-year follow-up study. *Diabetologia* 2004;43:1224–1228.
30. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl 1): S8 – S16 .
31. Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA: Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes* 2006; 55:1430–1435.
32. Hanefeld M, Koehler C, Fuechker K, Henket E, Schaper F, Temetkova-Kurktschiev T: Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the Risk Factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes Study. *Diabetes Care* 2003;26:868– 874.
33. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA: Contributions of cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130–1139.

34. Nathan MD, Davidson MB, DeFronzo RA et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes care* 2007; 30:753-759.
35. Bloomgarden ZT. American College Of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: part one. *Diabetes Care* 2008;31(10):2062-9.
36. Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Yanovski JA. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. *Diabetes Care* 2002; 25 (11): 2081–2087.
37. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346(11): 802 – 810.
38. Vukovic R, Mitrovic K, Milenkovic T, Todorovic S and Zdravkovic D. Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose regulation in overweight and obese children and adolescents living in Serbia. *Int J Obes* 2012;36 (11): 1479–1481.
39. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Schmidt MI, Brancati FL, Heiss G. Familial components of the multiple metabolic syndrome: the ARIC study. *Diabetologia* 1997;40(8):963-70.
40. Brancati FL, Wang NY, Mead LA, Liang KY, Klag MJ. Body weight patterns from 20 to 49 years of age and subsequent risk for diabetes mellitus: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med* 1999;159(9):957-63.
41. Arslanian SA, Bacha F, Saad R, Gungor N. Family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and an impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion in white youth. *Diabetes Care* 2005;28(1):115-9.

42. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? *Diabetes Care* 2005;28(3):638-44.
43. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014; 311:1778–1786.
44. Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, et al. Prevalence of diabetes mellitus in U.S. youth in 2009: the SEARCH for Diabetes in Youth Study [published online September 16, 2013]. *Diabetes Care*. 2013.
45. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008;31:899–904.
46. TODAY Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:2247-56.
47. TODAY Study Group. Design of a family-based lifestyle intervention for youth with type 2 diabetes: the TODAY study. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(2):217-226.
48. Narasimhan S, Weinstock RS. Youth-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: Lessons Learned From the TODAY Study. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(6):806-816.
49. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:2444-2450.
50. Bloch CA, Clemons P, and Sperling MA, Puberty decreases insulin sensitivity. *Journal of Pediatrics* 1987; 110(3): 481-7.

51. Amiel S A, et al. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1991; 72(2): 277-82.
52. Amiel, S.A., et al. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315(4): 215-9.
53. Moran, A., et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48(10): 2039-44.
54. Arslanian, S.A., et al., Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1991; 72(4): 920-6.
55. Kelly L, Lane JC, Weigensberg M et al. Pubertal Changes of Insulin Sensitivity, Acute Insulin Response and  $\beta$ -Cell function in Overweight Latino Youth. *J Pediatr*. 2011 ; 158(3): 442–446.
56. Albertsson-Wikland, K., et al. Analysis of 24-hour growth hormone profiles in healthy boys and girls of normal stature: Relation to puberty. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995; 78(5): 1195-1201.
57. Caprio, S., et al. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *Journal of Pediatrics* 1989; 114(6): 963-7.
58. Clayton, K.L., et al. Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 1994;41(4): 517-24.



59. Dunger DB, et al. Impact of increased growth hormone secretion on carbohydrate metabolism adolescents with diabetes. *Acta Paediatrica Scandinavica Supplement* 1991; 377: 69-77.
60. Halldin MU, et al. Is growth hormone hypersecretion in diabetic adolescent girls also a daytime problem? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(6): 785-94.
61. Dunger DB and Acerini CL, IGF-I and diabetes in adolescence. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(9): 4634-4641.
62. Yki-Jarvinen H, Acute and chronic effects of hyperglycaemia on glucose metabolism. *Diabetologia* 1990; 33(10): 579-85.
63. Yki-Jarvinen H, Acute and chronic effects of hyperglycaemia on glucose metabolism: implications for the development of new therapies. *Diabetic Medicine* 1997; 14(Suppl 3): S32-7.
64. Pacini G and M. A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17(3): 305-22.
65. Weiss R, Taksali S, Tamborlane W, Burgert T, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care*.2005;28(4):902-09.
66. Bacha F, Gungor N, Lee S, Arslanian SA. In vivo insulin sensitivity and secretion in obese youth: what are the differences between normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2009;32(1):100-5.
67. C. Giannini, S. Caprio. Progression of  $\beta$ -Cell Dysfunction in Obese Youth. *Curr Diab Rep* 2013; 13:89–95.

68. Giannini C, Weiss R, Cali A, Bonadonna R, Santoro N, Pierpont B, Shaw M, Caprio S. Evidence for early defects in insulin sensitivity and secretion before the onset of glucose dysregulation in obese youths: a longitudinal study. *Diabetes*. 2012;61(3):606-14.
69. Retnakaran R., Qi Y, Goran MI, Hamilton JK. Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabetic Medicine* 2009; 26:1198–1203.
70. Cree-Green M, Taylor M. Kristen J. Nadeau KJ. Etiology of insulin resistance in youth with type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013; 13:81-88.
71. Zhou G, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108(8): 1105-7.
72. Kirpichnikov D, McFarlane SI, and S. JR. Metformin: An Update. *Annals of Internal Medicine* 2002;137: 25-33.
73. Cusi K and DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1998; 6(2): 89-131.
74. Chilcott, J., et al. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics*. 2001; 23(11): 1792-823.
75. Einhorn, D., et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clinical Therapeutics*. 2000; 22(12): 1395-409.
76. Martens, F., et al. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2003; 62(10): 1463-1480.

77. Henry RR. Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 553-573.
78. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351(11): 1106-18.
79. Lee C, O. P, and E. R. Minireview: Lipid Metabolism, Metabolic Diseases, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Endocrinology* 2003; 144(6): 2201-2207.
80. Pacini G and M. A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17(3): 305-22.
81. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237(3): 214–223
82. Bergman, R.N., et al. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *Journal of Clinical Investigation* 1987; 79(3): 790-800.
83. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23(1):57-63.
84. Garnett SP, Srinivasan S, Birt SG, Ambler GR, Lawrie EA, Cowell CT, Craig ME. Evaluation of glycaemic status in young people with clinical insulin resistance; fasting glucose, fasting insulin or an oral glucose tolerance test? *Clin Endocrinol* 2010; 72(4): 475–480.
85. Kurtoglu S, Akin L, Kendirci M et al. The absence of insulin resistance in metabolic syndrome definition leads to underdiagnosing of metabolic risk in obese patients. *Eur J Pediatr* 2012; 171:1331–1337.

86. Zannolli R, Rebeggiani A, Chiarelli F, Morgese G. Hyperinsulinism as a marker in obese children. *Am J Dis Child*. 1993;147(8):837–841.
87. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations man. *Diabetologia* 1985;28 (7): 412–419.
88. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes* 2010; 1(2): 36-47.
89. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2402–2410.
90. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 144–147.
91. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, Tamborlane WV, Caprio S. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1096-101.
92. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Venkat Narayan KM, Roumain JML, Imperatore G, Fagot-Campagna A, Pettitt D, Bennett PH, Knowler WC: Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiological studies. *Am J Epidemiol* 2000; 151:190–198.

93. Matsuda M, DeFronzo RA : Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999 ; 22:1462-1470.
94. Stern S E, Williams K, Ferrannini E. et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005; 54:333–339.
95. Kerman WN, Inzucchi S. et al. Pioglitazone Improves Insulin Sensitivity Among Nondiabetic Patients With a Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke. *Stroke* 2003;34:1431-1436.
96. Silfen ME, Manibo AM, McMahon DJ, Levine LS, Murphy AR, Oberfield SE. Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: the fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2863-2868.
97. Vuguin P, Saenger P, Dimartino-Nardi J. Fasting glucose insulin ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4618-4621.
98. Quon MJ. Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4615-4617.
99. Pacini G. The hyperbolic equilibrium between insulin sensitivity and secretion. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. NMCD* 2006; 16 (Suppl 1):S22–S27.
100. Utzschneider KM, Prigeon RL, Tong J, Gerchman F, Carr DB, Zraika S et al. Within-subject variability of measures of beta cell function derived from a 2-h OGTT: implications for research studies. *Diabetologia* 2007; 50: 2516–2525.

101. Marcelli-Tourielle S, Hubert T, Pattou F at all. Acute insulin response (AIR): review of protocols and clinical interest in islet transplantation. *Diabetes Metab* 2006;32:295-303.
102. Ferrannini E, Mari A. Beta cell function and its relation to insulin action in humans:a critical appraisal. *Diabetologia* 2004; 47:943-56.
103. Cernea S, Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochemia Medica* 2013;23(3):266-80.
104. Bingley PJ, Colman P, Eisenbarth GS. Standardization of IVGTT to predict IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 1313-16.
105. Lerner RL, Porte D Jr. Relationship between intravenous glucose loads, insulin responses and glucose disappearance rate. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 409-17.
106. Rayman G, Clark P, Schneider AE, Hales CN. The first phase insulin response to intravenous glucose is highly reproducible. *Diabetologia* 1990; 33: 631-4.
107. Chen M, Porte D Jr. The effect of rate and dose of glucose infusion on the acute insulin response in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 1168-75.
108. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008;31:899–904.
109. Wang YC, Ludwig DS, Sonnevile K, Gortmaker SL. Impact of change in sweetened caloric beverage consumption on energy intake among children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(4):336-43.

110. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, Ellenbogen SJ, Ludwig DS. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics* 2006;117(3):673-80.
111. Ebbeling CB, Ludwig DS. Tracking pediatric obesity: an index of uncertainty? *Jama* 2008;299(20):2442-3.
112. Ludwig DS, Ebbeling CB, Peterson KE, Gortmaker SL. Hard facts about soft drinks. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(3):290.
113. Ludwig DS, Majzoub JA, Al-Zahrani A, Dallal GE, Blanco I, Roberts SB. High glycemic index foods, overeating, and obesity. *Pediatrics* 1999;103(3):E26.
114. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001;357(9255):505-8.
115. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR, Jr., Ludwig DS. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet* 2005;365(9453):36-42.
116. Taveras EM, Berkey CS, Rifas-Shiman SL, Ludwig DS, Rockett HR, Field AE, Colditz GA, Gillman MW. Association of consumption of fried food away from home with body mass index and diet quality in older children and adolescents. *Pediatrics* 2005;116(4):e518-24.
117. Bowman SA, Gortmaker SL, Ebbeling CB, Pereira MA, Ludwig DS. Effects of fast-food consumption on energy intake and diet quality among children in a national household survey. *Pediatrics* 2004;113:112-8.

118. Levin S, Lowry R, Brown DR, Dietz WH. Physical activity and body mass index among US adolescents: youth risk behavior survey, 1999. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(8):816-20.
119. McCall A, Raj R. Exercise for prevention of obesity and diabetes in children and adolescents. *Clin Sports Med* 2009;28(3):393-421.
120. Bukara-Radujkovic G, Zdravkovic D. Physical activity as an important determinant in developing childhood obesity. *Med Pregl* 2009;62(3-4):107-13.
121. Danner FW. A national longitudinal study of the association between hours of TV viewing and the trajectory of BMI growth among US children. *J Pediatr Psychol* 2008;33(10):1100-7.
122. Miller SA, Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Gillman MW. Association between television viewing and poor diet quality in young children. *Int J Pediatr Obes* 2008;3(3):168-76.
123. Steffen LM, Dai S, Fulton JE, Labarthe DR. Overweight in children and adolescents associated with TV viewing and parental weight: Project HeartBeat! *Am J Prev Med* 2009;37(1 Suppl):S50-5.
124. Wiecha JL, Peterson KE, Ludwig DS, Kim J, Sobol A, Gortmaker SL. When children eat what they watch: impact of television viewing on dietary intake in youth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(4):436-42.
125. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44(235): 291–303.
126. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45(239): 12–23.



127. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000;1-27.
128. Taylor, R.W., et al., Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;72(2): 490-5.
129. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1453–8.
130. Maffei C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr* 2008; 152: 207–13.
131. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 439–44.
132. Katzmarzyk PT. Waist circumference percentiles for Canadian youth 11–18y of age. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1011–5.
133. Brannseher B, Roelants M, Bjerkness R, Juliusson PB. Waist circumference and waist-to-height ratio in Norwegian children 4–18 years of age: Reference values and cut-off levels. *Acta Pædiatrica* 2011; 100: 1576–1582.
134. Kiess W, Bottner A, Raile K, Kapellen T, Muller G, Galler A, Paschke R, Wabitsch M. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a review from a European perspective. *Horm Res* 2003;59 (Suppl 1):77-84.

135. Lee HS, Park HK, Hwang JS. HbA1c and glucose intolerance in obese children and adolescents . *Diabet Med.* 2012;29(7):102-5.
136. Wiegand S, Dannemann A, Krude H, Gruters A. Impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: a new field for pediatrics in Europe. *Int J Obes (Lond)* 2005;29 (Suppl 2):S136-42.
137. Shalitin S , Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary care center in Israel. *Int J Obes* 2005; 29(6): 571–578.
138. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity -- a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004;151(2):199-206.
139. Dyer O. First cases of type 2 diabetes found in white UK teenagers. *BMJ* 2002;324(7336):506.
140. Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res* 2002;57 Suppl 1:1-5.
141. Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child* 2014; 99:4 362-368.
142. Pereira PF, Alfenas Rde C, Araújo RM. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):7-15.
143. Horta BL, Bahl R, Martinés JC, Victora CG. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analyses. Geneva: World Health Organization; 2007

144. Onyemere KU, Lipton RB. Parental history and early-onset type 2 diabetes in African Americans and Latinos in Chicago. *Pediatrics* 2002; 141: 825-829.
145. Zdravkovic V, Daneman D, Hamilton J. Presentation and course of Type 2 diabetes in youth in a large multi-ethnic city. *Diabet Med.* 2004; 21(10):1144-8.
146. Zimmet P, Alberti K George MM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 299–306.
147. McCrindle BW, Kwiterovich PO, McBride PE et al. Guidelines for lipid screening in children and adolescents: bringing evidence to the debate. *Pediatrics.* 2012;130(2):353-9.
148. Berenson GS et al. Bogalusa heart study. *Am J Med Sci.* 2001 Nov;322(5):293-300.
149. Berenson GS, Agirbasli M, Nguyen QM, Chen W, Srinivasan SR. Glycemic status, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in children. *Med Clin North Am.* 2011 Mar; 95(2):409-17.
150. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. *Circulation.* 2003; 107: 1448-1453.
151. Advances in the Understanding and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Inpharma Weekly* 2004; 13(22): 18.
152. Approach to the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Inpharma Weekly* 2004; 13(8): 18.

153. Lavine JE and S. JB., Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004; 8(3): 549-58.
154. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):e500-3.
155. Libman I, Barinas-Mitchell E, Bartucci A et al. Fasting and 2-hour plasma glucose and insulin. *Diabetes Care* 2010; (33) 12: 2674-2676.
156. Williams, K.V., et al., Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000; 49(4): 626-32.
157. Libman I, Arslanian S. Type 2 diabetes in childhood: the American perspective. *Horm Res* 2003; 59: 69-76.
158. Fagot-Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J Pediatric Endocrinol* 2000; 13: 1395-1402.
159. Fagot-Campagna A, Pettitt D, Engelgau MM, Burrows NR, Ceiss LS, Valdez R et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *Pediatrics* 2000; 136: 664-672.
160. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Zeitler PS. Increased incidence of noninsulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatrics* 1996; 128: 608-615.

161. Scott CR, Smith JM, Cradock MM, Pihoker CI. Characteristics of youth-onset non-insulin dependent diabetes mellitus and insulin dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997; 100: 84-91.
162. Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldberg R, Guandalini C, Savoye M, Rose P, Caprio S. Utility of Hemoglobin A1c for Diagnosing Prediabetes and Diabetes in Obese Children and Adolescents. *Diabetes Care* 2011; 34(6):1306–1311.
163. Bergmann A, Li J, Wang L, Schulze J, Bornstein SR, Schwarz PE. A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population. *Horm Metab Res* 2007;39(9):677-82.
164. Kurtoglu S, Akin L, Kendirci M et al. The absence of insulin resistance in metabolic syndrome definition leads to underdiagnosing of metabolic risk in obese patients. *Eur J Pediatr* 2012; 171:1331–1337.
165. Appleton SL, Saeborn CJ, Visvanathan R et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype. *Diabetes Care* 2013; 36:2388–2394.
166. Kelly SA, Barlow SE, Goutham R et al. : Severe obesity in children and adolescents: Associated Health Risks and treatment approaches: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128 (16): 1689-1712.
167. McDonagh S, Selph S, Ozpinar A, Foley C. Systematic Review of the Benefits and Risks of Metformin in Treating Obesity in Children Aged 18 Years and Younger. *JAMA Pediatrics* 2014; 168 ( 2): 178-184.

## SPISAK SKRAĆENICA I DEFINICIJA

ALT - alanin aminotransferaza

AMPK - AMP aktivirane proteinske kinaze

AST - aspartat aminotransferaza

ITM - indeks telesne mase (kg/m<sup>2</sup>)

CRP - C-reaktivni protein

SMK - slobodne masne kiseline

FGIR – fasting glucose insulin ratio

FSIGTT - intravenski test tolerancije glukoze uzimanjem čestih uzoraka

HR - hormon rasta

HbA1c - hemoglobin A1c - količina hemoglobina u procentima za koju se glukoza ireverzibilno vezuje. Pokazuje procenu prosečne glikemijske kontrole u protekla 3 meseca

HOMA – Homeostatic model assesment

HOMA %B - HOMA-izvedena funkcija  $\beta$ -ćelije

IGF-1 - insulinu sličan faktor rasta 1

IGFBP-3 - insulinu sličan faktor rasta vezujući protein 3

IR - insulinska rezistencija

NASH - nealkoholni steatozni hepatitis

PPAR -receptor koji se aktivira peroksisomalnom proliferacijom

QUICKI – Quantitative insulin sensitivity check index

Si - insulinska osetljivost - delovanje insulina na snižavanje serumske glukoze

SI- insulinska sekrecija

SDS - skor standardne devijacije

TNF $\alpha$  – tumor necrosis factor

TZD - tiazolidinedioni

T1D - dijabetes tip 1

T2D - dijabetes tip 2

WBISI - Whole body insulin sensitivity index

## Prilog 1.

### Predlog upitnika za adolescente

- 1. Indeks telesne mase**
  - a) 2 - 2.5 SDS
  - b) 2.5 – 3 SDS
  - c) >3 SDS
- 2. Obim struka**
  - a) < P 85
  - b) P 85-95
  - c) > P 95
- 3. Nekada izmerena hiperglikemija**
  - a) Ne
  - b) Da
- 4. Fizička aktivnost**
  - a) više od 1 h dnevno
  - b) manje od 1 h dnevno
- 5. Unos voća i povrća dnevno**
  - a) porcija i voća i povrća/dan
  - b) porcija ili voća ili povrća na dan
  - c) bez voća ili povrća u toku dana
- 6. Unos sokova i gaziranih napitaka**
  - a) nijedna ili jedna čaša soka dnevno
  - b) 2-3 čaše soka dnevno
  - c) 4 i više čaša soka dnevno



**7. Užine u školi**

- a) kifla ili sendvič ili voće od kuće
- b) pogačice, paštete
- c) pica ili pljeskavica ili čips/smoki

**8. Nekada izmerena hipertenzija**

- a) ne
- b) da

**9. Vreme provedeno pred ekranom (TV, kompjuter)**

- a) Manje od 1.5 h/dan
- b) 1.5 – 3 h/dan
- c) više od 3h/dan

**10. Porodična anamneza dijabetesa**

- a) Negativna
- b) Pozitivna: deda, baba, ujak, stric, tetka
- c) Pozitivna: majka, otac

## **BIOGRAFIJA AUTORA**

Dr Vera Zdravković je rođena 10.4.1967. godine u Beogradu.

Medicinski fakultet u Beogradu je upisala 1985. godine, a diplomirala je 1991. godine, sa srednjom ocenom 9,25.

Po završetku opšteg lekarskog staža, 1992. godine je započela specijalizaciju iz pedijatrije na Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu, a specijalistički ispit je položila 1996. godine, sa odličnim uspehom. Od 1994. godine je zaposlena je na Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu.

Subspecijalizaciju iz dečje endokrinologije je obavila u Hospital for Sick Children u Torontu, Kanada u periodu od 2000-2003. godine.

Magisterijum je upisala 2002. godine na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Torontu. Magistarsku tezu "Randomizirana placebo kontrolisana klinička studija sa pioglitazonom radi poboljšanja metaboličke kontrole kod adolescenata sa dijabetes melitusom tip 1" odbranila je u januaru 2005. godine na Univerzitetu u Torontu, Kanada.

U aprilu 2009. godine izabrana je u zvanje asistenta za predmet pedijatrija, na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Autor je i koautor u 68 stručnih radova (IF 25.26) i publikacija, od čega je 10 radova objavljeno in extenso u časopisima indeksiranim u CC/SCI bazi podataka, koji su do sada citirani više od 150 puta.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Vera Zdravković

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

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

ODNOS POREMEĆAJA INSULINSKE REZISTENCIJE I SEKRECIJE KOD  
GOJAZNIH ADOLESCENATA SA VISOKIM RIZIKOM ZA TIP 2 DIJABETESA

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 20. januara 2015

  
\_\_\_\_\_

Prilog 2.

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

Ime i prezime autora Vera Zdravković

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

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada ODNOS POREMEĆAJA INSULINSKE REZISTENCIJE I  
SEKRECIJE KOD GOJAZNIH ADOELSCENATA SA VISOKIM RIZIKOM ZA  
TIP 2 DIJABETESA

Mentor Akademik Prof. dr Nebojša M. Lalić

Potpisani

Vera Zdravković

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

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

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 20. januara 2015. god



**Prilog 3.**

**Izjava o korišćenju**

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

**ODNOS POREMEĆAJA INSULINSKE REZISTENCIJE I SEKRECIJE KOD  
GOJAZNIH ADOELSCENATA SA VISOKIM RIZIKOM ZA TIP 2 DIJABETESA**

---

koja je moje autorsko delo.

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

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

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerađe
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerađe
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

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

U Beogradu, 20.januara 2015.god

**Potpis doktoranda**

