

# Koncentracija hormona leptina u pretilo djece

---

**Banović, Veronika**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, University Department of Health Studies / Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:213702>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-07-06**



*Repository / Repozitorij:*

[University Department for Health Studies Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

**Veronika Banović**

**KONCENTRACIJE HORMONA LEPTINA U PRETILE DJECE**

**Završni rad**

Split, 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

**Veronika Banović**

**KONCENTRACIJE HORMONA LEPTINA U PRETILE DJECE**

**LEPTIN LEVELS IN OBESE CHILDREN**

**Završni rad/Bachelor's Thesis**

Mentor:

**dr.sc. Daniela Šupe-Domić**

Split, 2017.

## Popis kratica

- **AMP**– Adenozin monofosfat (engl. Adenosine monophosphate)
- **AMPK** –Protein kinaza aktivirana adenozin monofosfatom(engl. Activated protein kinase)
- **ARE** – Mreža regulacije apetita (engl. Appetite-Regulating Network)
- **BMI**–Indeks tjelesne mase (engl. Body mass index)
- **CRP** – C reaktivni protein (engl. C reactive protein)
- **FSH** – Hormon koji stimulira folikule (engl. Follicle-Stimulating Hormone)
- **HDL** – Lipoprotein visoke gustoće(engl. High density lipoprotein)
- **IL** – Interleukin
- **LDL** – Lipoprotein niske gustoće (engl. Low density lipoprotein)
- **LH** – Luteinizirajući hormon (engl. Luteinizing hormone)
- **NTS** – lat. Nucleus tractus solitarius
- **PCR** – Lančana reakcija polimerazom (engl. Polymerase chain reaction)
- **SDS** – Vrijednost standardne devijacije (engl. Standard deviation score)
- **SNP** – Polimorfizam jednog nukleotida (engl. Single nucleotide polymorphism)
- **TNF** – Tumorski nekrozni faktor (engl. Tumor necrosis factor)
- **VLDL** – Lipoproteini vrlo niske gustoće (engl. Very low density lipoprotein)

## Sadržaj:

<b>1.UVOD</b> .....	1
1.1.Pretilost.....	1
1.2.Definicija i dijagnostika dječje pretilosti .....	2
1.3.Adipozno tkivo i adipokini.....	5
1.4. Regulacija lučenja adipokina .....	8
1.4.1. Grelin.....	9
1.4.2. Leptin .....	10
1.5. Kardiovaskularni rizici .....	13
<b>2.CILJ</b> .....	15
<b>3.MATERIJALI I METODE</b> .....	16
3.1.Ispitanici .....	16
3.2. Metode.....	16
3.2.1. Antropometrijska mjerenja.....	16
3.2.2. Laboratorijske analize .....	17
3.3. Statistički postupci .....	18
<b>4.REZULTATI</b> .....	19
<b>5. RASPRAVA</b> .....	20
<b>6.ZAKLJUČAK</b> .....	24
<b>7.LITERATURA</b> .....	25
<b>8.SAŽETCI</b> .....	28
8.1. Sažetak .....	28
8.2. Summary .....	29
<b>9. ŽIVOTOPIS</b> .....	30

# 1.Uvod

## 1.1. Pretilost

Pretilost je postala bolest modernog doba i danas predstavlja veliki zdravstveni problem koji jednako zahvaća i odrasle i djecu. Porast prevalencije pretilosti djece javlja se od 1980.-ih, a zahvaćena su djeca i iz razvijenih i slabije razvijenih zemalja. Kao glavni razlozi ovog porasta dječje pretilosti navode se jeftina hrana s visokim sadržajem šećera i masti, sjedilački način života i promjene prehrambenih navika povezanih s porastom obilja, socioekonomskim tranzicijama, urbanizacijom, mehanizacijom i migracijama iz ruralnih u urbana područja(1-4).

Prema rezultatima studije „Ponašanje u vezi sa zdravljem djece školske dobi“ Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u 2016. godini u Republici Hrvatskoj čak 33% dječaka i 20% djevojčica ima prekomjernu tjelesnu masu ili je pretilo u dobi od 11 godina.

Poznato je da su uzroci pretilosti kompleksni i multifaktorijski te da uključuju metaboličke, hormonske, genetičke i psihosocijalne faktore. Glavni čimbenik koji uzrokuje prekomjernu tjelesnu masu kod djece je poremećena ravnoteža između unesene energije i njene potrošnje. Pojavnost dječje pretilosti povezuje se s brojnim štetnim učincima na zdravlje, uključujući metaboličke, endokrinološke, kardiovaskularne, gastrointestinalne, plućne, neurološke, psihijatrijske, hematološke i skeletne komplikacije te mogući razvoj zloćudnih bolesti. Nažalost, sve navedene patofiziološke promjene skraćuju životni vijek (1,5).

Istraživanja pokazuju da vaskularne, histopatološke i metaboličke promjene započinju u djetinjstvu. Razvoj metaboličkih komplikacija povezanih s pretilošću tijekom prijelaza iz djetinjstva u adolescenciju povećava rizik od dijabetesa tipa 2, dislipidemije i ranih kardiovaskularnih bolesti. Zbog svega navedenog, potrebno je identificirati pojedince kod kojih postoji zdravstveni rizik i poduzeti preventivne mjere (1,6).

S obzirom na uzrok pretilosti, pretilost dijelimo na:

- primarnu (idiopatsku), gdje je povećanje količine masnog tkiva u organizmu vodeći, najčešće i jedini simptom. U ovu kategoriju spada 97% pretilosti djece.
- sekundarnu (simptomatsku), gdje je debljina simptom neke druge bolesti.

## 1.2. Definicija i dijagnostika dječje pretilosti

Debljina i pretilost su, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji definirani kao abnormalno i/ili pretjerano nakupljanje masnog tkiva koje predstavlja zdravstveni rizik.

U idealnim uvjetima dijagnozu pretilosti trebalo bi postaviti na temelju određivanja tjelesnog sastava, što u svakodnevnim uvjetima nije praktično. Ostali pokazatelji koji bi upućivali na pretilost ili rizik za razvoj pretilosti u djece nisu dosad standardizirani. Više se parametara primjenjuje u tu svrhu: tjelesna masa, omjer tjelesne mase i visine, debljina kožnog nabora, no niti jedan se nije pokazao zadovoljavajućim. Za procjenu stanja uhranjenosti, odnosno pretilosti, najčešće se primjenjuje percentilna vrijednost indeksa tjelesne mase (engl. *Body mass index* BMI) za dob i spol, SDS (engl. *Standard deviation score*) i z-vrijednost. U kliničkim smjernicama Clinical Guidelines Overweight in Adolescent Preventive Services predloženo je korištenje BMI kao metode probira za procjenu pretilosti u odraslih i adolescenata.

Definicija medicinskog standarda uhranjenosti u populaciji je indeks tjelesne mase (ITM; engl. *Body mass index*, BMI) koji se računa kao omjer tjelesne težine pojedinca (u kilogramima) podijeljen sa kvadratom njegove/njezine tjelesne visine (u metrima). Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije za odrasle pothranjenošću se smatra BMI manji od 18.5, dok je raspon indeksa tjelesne mase od **18,524,99** definiran kao normalna tjelesna težina. Osobe s indeksom tjelesne mase iznad 25 se smatraju prekomjerno teškima, dok se osobe s BMI iznad 30 smatraju pretilima (Tablica 1). U slučaju podrobnije klasifikacije pretilosti za BMI iznad 40 upotrebljava se izraz ekstremne, odnosno morbidne pretilosti. Dok je kod odraslih, bez obzira na dob i spol, prekomjerna tjelesna težina i pretilost definirana fiksnim vrijednostima BMI (BMI>25, odnosno BMI>30), u djece i adolescenata se on mijenja s dobi i tjelesnim razvojem. Za pedijatrijsku populaciju se koriste percentilne krivulje u odnosu za dob i spol. Prekomjernu tjelesnu težinu imaju djeca kojoj je BMI između 85. i 95. percentila, a pretila su ona s BMI većim od 95 percentila za dob (7-9). (Tablica 2.)

**Tablica 1.** Stupnjevi uhranjenosti procijenjeni indeksom tjelesne mase (BMI)

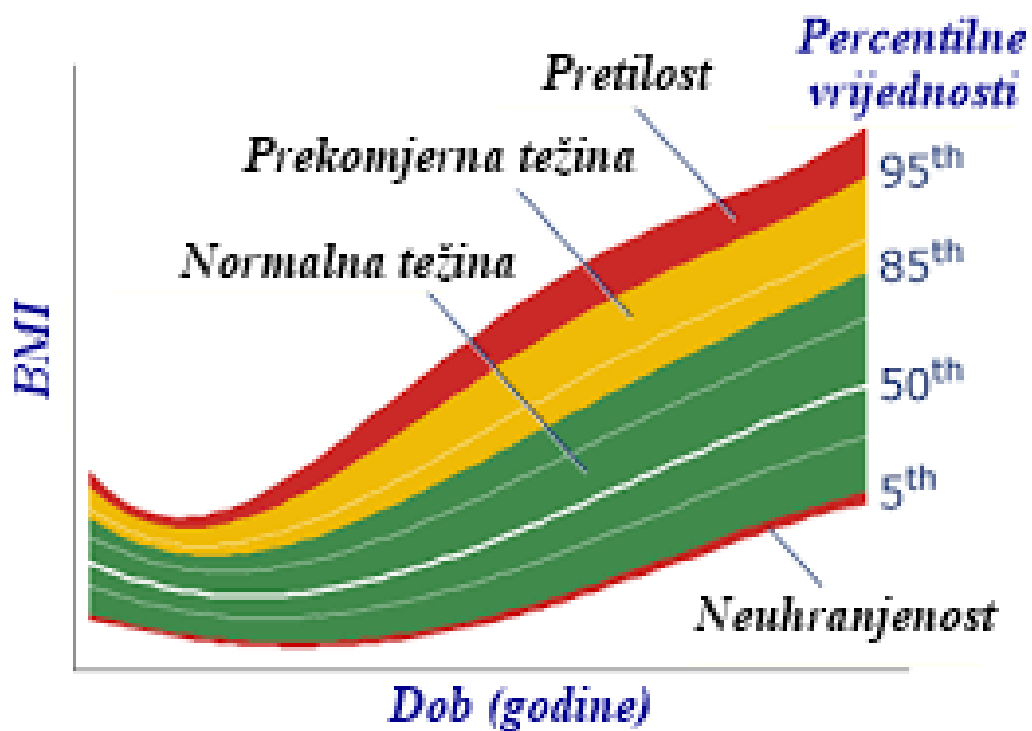
<b>Pretilost</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>
normalna težina	18,5 – 24,9
Preuhranjenost	25,0 – 29,9
pretilost stupanj I	30,0 – 34,9
pretilost stupanj II	35,0 – 39,9
pretilost stupanj III	≥ 40,0

**Tablica 2.** BMI percentile u odnosu na dob i težinu

<b>BMI percentile</b>	<b>Stanje uhranjenosti</b>
<5 percentile	Neuhranjenost
5-84 percentile	Normalna težina
85-94 percentile	Prekomjerna težina
≥ 95 percentile	Pretilost

Preporučeno je da djecu čiji je BMI veći od 95. percentile za dob i spol, ili je veći do 30 kg/m<sup>2</sup>, treba smatrati pretilom te ih treba uputiti na dijagnostičku obradu i pratiti. (Slika 1.) Za djecu čiji je BMI između 85. i 95. percentile smatra se da imaju povećan rizik za pretilost. U njih je potrebno provesti dodatni probir, prvenstveno u smislu ispitivanja obiteljske anamneze, mjerenja krvnog tlaka, određivanja lipidograma te procjene zabrinutosti zbog tjelesne mase. Novija istraživanja su pokazala dobru korelaciju BMI-a i ukupnog sadržaja tjelesne masti, odnosno postotka masnog tkiva u organizmu, čime je potvrđena prikladnost primjene BMI-a kao mjere pretilosti u djece i adolescenata (10).





**Slika 1.** Percentilna krivulja za procjenu dječje uhranjenosti

(izvor: <https://www.bcm.edu/bodycomplab/Images/Flash/BMIexpl.png>)

### **1.3. Adipozno tkivo i adipokini**

Adipozno tkivo nije samo pasivno mjesto skladištenja energije. Glavna funkcija adipocita je skladištenje i otpuštanje energije u obliku triglicerida tijekom prekomjerne konzumacije hrane, odnosno gladi. Nedavne studije pokazuju da je, i kod djece i kod odraslih, adipozno tkivo endokrini organ koji sintetizira i luči nekoliko proteina (adipokini) sa širokom biološkom aktivnošću. Jetra, također, sudjeluje u sistemske inflamaciji pretilosti jer direktno utječe na metabolizam ugljikohidrata i lipida. Zbog prekomjernog unosa hrane dolazi do inhibicije glikogenolize, glukoneogeneze i lipolize te započinje proces skladištenja glukoze u jetri, mišićima i masnom tkivu, što u konačnici može dovesti do metaboličkog sindroma. No, dominantni kontrolni organ je adipozno tkivo (11-12).

Adipozno tkivo se sastoji od adipocita, fibroblasta, preadipocita, makrofaga i vaskularnog tkiva. Nakon sazrijevanja, preadipociti obavljaju funkcije slične funkcijama makrofaga. Te funkcije uključuju kapacitet reagiranja na produkte bakterijske stanične stijenke, induciranje sinteze i otpuštanja kaskade citokina ili reaktanata akutne faze.

Najvažniji od citokinskih medijatora upale koji se luče iz adipoznog tkiva su interleukin-6 (IL-6), tumorski nekrozni faktor alfa (TNF-alfa) i adiponektin. C reaktivni protein (CRP) i interleukin-10 (IL-10) nisu produkti adipoznog tkiva, ali njihove cirkulirajuće koncentracije pod kontrolom su adipoznog tkiva. U pretilih pacijenata, povišeni IL-6, CRP, TNF-alfa i sniženi adiponektin i IL-10 potiču proupalnu fazu te dovode do inzulinske rezistencije i endotelne disfunkcije. Citokini i molekule koje izlučuje adipozno tkivo prikazane su u tablici 3 (1).

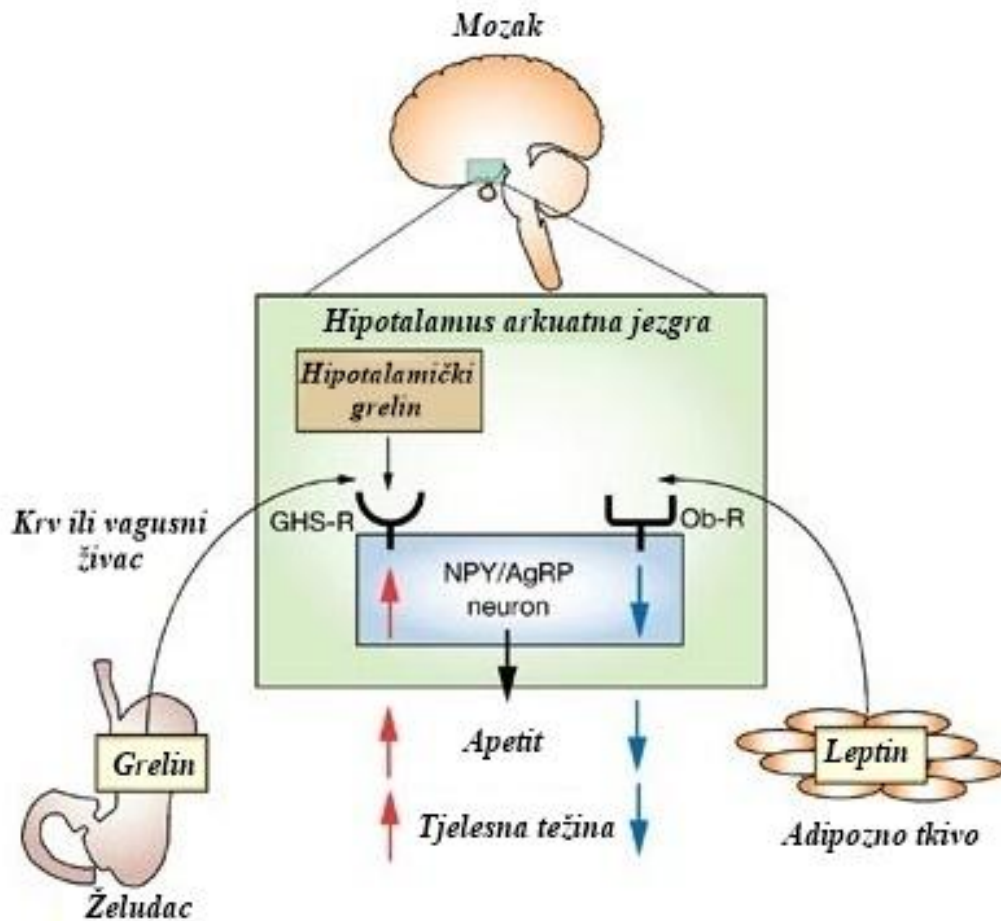
**Tablica 3.** Citokini i molekule koje luči adipozno tkivo

Acilacijski stimulacijski protein
Adiponektin
Angiotensin
Atrijski natrijuretički peptid
Kolesterol ester transferaza
Estrogeni
Vezujući protein masne kiseline ap2
Slobodne masne kiseline/Glicerol
IGF-vezujući protein 3 (IGFBP-3)
Faktor rasta sličan inzulinu-I (IGF-1)
Interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ )
Interleukin-6 (IL-6)
Interleukin-8 (IL-8)
Leptin
Lipoprotein lipaza
Monobutiril
Inhibitor aktivatora plazminogena
Rezistin
Retinol vezujući protein-4
Sterol regulacijski element vezujući protein
Tumorski nekrozni faktor-alfa (TNF-alpha)
Visfatin

Suvremena su istraživanja nedvojbeno potvrdila da postoje značajne strukturne i funkcionalne razlike između tjelesnih masnih nakupina ovisno o njihovom smještaju te da pokazuju različit utjecaj na metabolizam. Smatra se da su masne nakupine u trbušnoj šupljini, smještene između pojedinih visceralnih organa, metabolički aktivnije i predstavljaju daleko veću opasnost za ukupno zdravlje od potkožnih nakupina. Visceralno masno tkivo je, u usporedbi s potkožnim masnim tkivom, bolje prokrvljeno i inervirano te ima puno veći broj upalnih i imunih stanica. Visceralno masno tkivo sadrži veći postotak adipocita koji su metabolički aktivniji i osjetljiviji na lipolizu te su više rezistentni na inzulin u odnosu na adipocite u potkožnom masnom tkivu. Različit učinak na metabolizam ovih dvaju tipova masnog tkiva dijelom je posljedica i različitog smještaja u odnosu na jetru, koja je središnji metabolički organ. Visceralno masno tkivo luči različite čimbenike i upalne citokine tzv. adipokine u portalni krvotok kojim stižu u jetru zbog čega je jače izražen učinak na jetru i metabolizam, dok potkožno masno tkivo izlučuje adipokine u sistemska cirkulaciju pa je i njihov učinak na jetru i metabolizam slabiji. Zbog ovih razlika je visceralni tip debljine povezan s većim rizikom za razvoj metaboličkog sindroma nego potkožni tip (1,13).

## 1.4. Regulacija lučenja adipokina

Regulacija teka, energetskog unosa i potrošnje rezultat je interakcije različitih, većinom neuroendokrinih medijatora, povezanih u regulacijski sustav koji se sastoji od aferentnog kraka, dijela središnjeg živčanog sustava (SŽS) zaduženog za regulaciju želje za jelom (engl. *Appetite - Regulating Network - ARE*) te eferentnog kraka. (Slika 2.) Medijatori aferentnog kraka spomenutog regulacijskog sustava su niska razina glukoze u krvi, kortizol i grelin, koji djeluju stimulirajući više centre, dok leptin i kratkoročni periferni induktori sitosti - proteini i razni hormoni (glukagon, amilin, inzulin) imaju suprimirajući učinak (10).



**Slika 2.** Regulacija lučenja grelina i leptina iz hipotalamusa  
(izvor: <http://assets.precisionnutrition.com/wp-content/uploads/2011/02/leptin-and-ghrelin-action-in-hypothalamus.jpg>)

### 1.4.1. Grelin

Grelin je peptid od 28 aminokiselina s octanoiliranim serinskim ostatkom koji je nastao postranslacijskim modifikacijama iz 117-aminokiselinskog peptida preprogrelina. Oktanoilna struktura esencijalna je za njegove funkcije i transport kroz krvno moždanu barijeru. Grelin se uglavnom sintetizira iz želučanog fundusa, a u malim količinama i u ostalim ljudskim tkivima. Nakon sekrecije ulazi u krvotok te se transportira u hipotalamus kroz vagalni živac i NTS-a (lat. *Nucleus tractus solitarius*)

Zbog svoje raširene distribucije, grelin ima širok spektar fizioloških funkcija kao što je uloga u kratkoročnoj i dugoročnoj regulaciji energetske ravnoteže, apetita i debljanja. Ovaj hormon, također, povećava pokretljivost želuca, želučanu i gušteračnu sekreciju, regulira metabolizam glukoze i lipida, stimulira diferencijaciju stanica u adipoznom tkivu, inhibira apoptozu u adipocitima, inhibira lipolizu i stimulira lipogenezu. Kao oreksigenični hormon, grelin stimulira unos hrane i tjelesnu težinu, to jest stimulira osjećaj gladi. Endogeni grelin raste prije obroka i smanjuje se nakon jela. U dugoročnoj energetskej ravnoteži, grelin povećava potrebu za unosom hrane te smanjuje iskorištenje masti i metaboličkog goriva i promovira taloženje masnoća.

Koncentracije grelina u serumu su negativno korelirane sa indeksom tjelesne mase. Rezultati istraživanja su pokazali da su koncentracije grelina izmjerene kod pretilih djevojčica povezane sa indeksom tjelesne mase neovisno o hranjenju. Niže koncentracije grelina javljaju se kod pretilih pacijenata koji su izgubili na težini. Naprotiv, u anoreksiji nervozi visoke koncentracije grelina se smanjuju nakon debljanja (1).

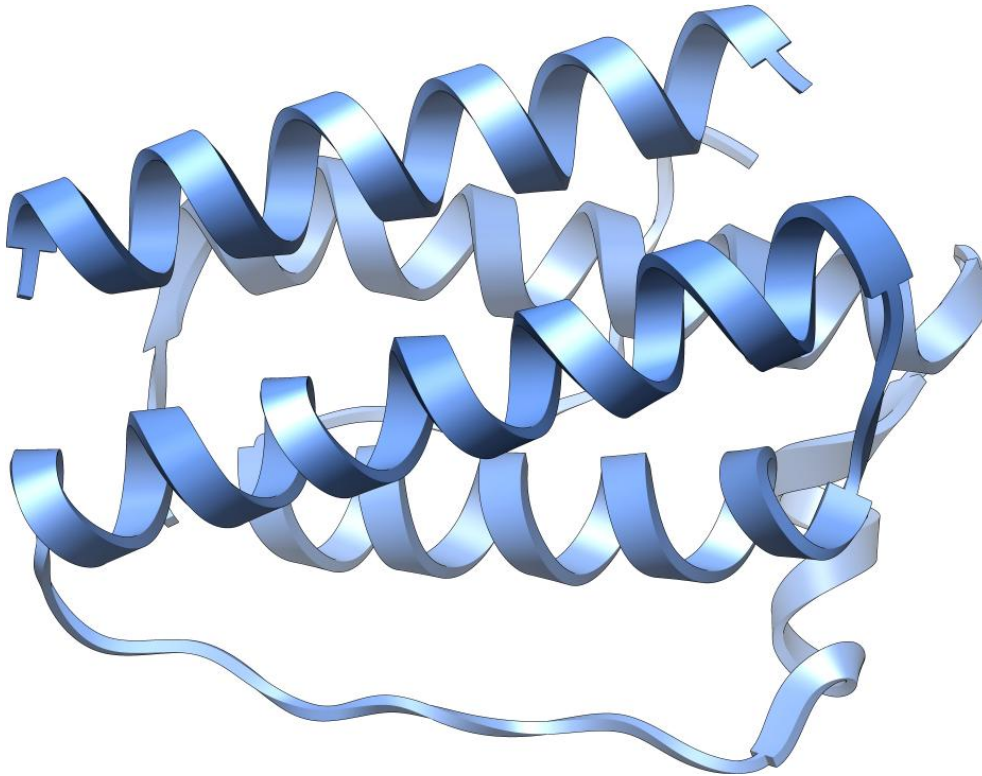
### 1.4.2. Leptin

Leptin je prvi otkriveni i najbolje proučavani adipokin koji ima ulogu u moduliranju adipociteta. (Slika 3.) Izlučuje se gotovo isključivo iz masnog tkiva i služi kao glavni „adipostat“ u suzbijanju unosa hrane i promicanju potrošnje energije (14).

Protein je koji sadrži 166 aminokiselina i produkt je gena (obese gene (OB)) smještenog na kromosomu 7q31.3. Na gensku ekspresiju leptina utječe niz okolišnih i hormonskih čimbenika. Gladovanje i agonisti  $\beta$ -adrenergičkih receptora značajno smanjuju ekspresiju gena za leptin, dok visoke doze kortikosteroida i upalni medijatori induciraju gensku sintezu i gubitak tjelesne mase. Leptin uglavnom luči adipozno tkivo. Također se sintetizira u malim količinama u drugim ljudskim tkivima poput želuca, srca, tkiva dojke i placente (1). Nakon izlučivanja iz masnog tkiva, leptin svoje djelovanje postiže preko leptinskog receptora (LEPR/OBR). OBR gen je lociran na kromosomu 1p31 i jako je izražen u hipotalamusu i malom mozgu, a manju ekspresiju gen iskazuje i u vaskularnom tkivu, želucu i placenti. Aktivacija receptora za leptin na tim mjestima dovodi do potiskivanja oreksigenih i indukciju anoreksigenih putova. Predvidljivo, ljudi s mutacijama bilo kojeg leptinskog receptora ili samog leptina su pretili (14).

Uloga leptina je jako složena, no dvije glavne funkcije leptina su:

- Smanjenje osjećaja gladi i potrebe za konzumacijom hrane inhibirajući sintezu neuropeptida Y (neuropeptid koji sudjeluje u regulaciji apetita i energijske ravnoteže potičući unos hrane i smanjujući potrošnju energije)
- Povećanje potrošnje energije, a mjeri se povećanom potrošnjom kisika, povećanom tjelesnom temperaturom i gubitkom masnog tkiva



**Slika 3.** Leptinska struktura

(izvor:<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/73/Leptin.png>)

Leptin utječe na mnoge organske sustave u tijelu i niz endokrinih procesa. U visokim koncentracijama direktno utječe na endotelne stanice povećavajući angiogenezu. Također, utječe i na neke periferne stanice i ima direktni mitogeni učinak na CD4 T limfocite. Leptin ima utjecaj i na jetrenu funkciju *in vivo* te direktan učinak na druge stanice *in vitro*, uključujući jetru, kosti i trombocite. Kod ljudi s malim postotkom masti i posljedično niskim koncentracijama leptina značajan je regulator reproduktivne funkcije jer potiče lučenje gonadotropnih hormona, luteinskog (LH) i folikul stimulirajućeg hormona (FSH) iz hipofize. Antiglikemijsko djelovanje leptina se očituje u nekoliko različitih organa. Leptin pojačava inzulinsku osjetljivost u mišićima i smanjuje razinu lipida unutar miocita djelujući direktno preko AMP-om aktivirane protein-kinaze (AMPK) i indirektno putem središnjeg živčanog sustava. Također, leptin pojačava i inzulinsku osjetljivost u jetri i djeluje na smanjenje jetrenih unutarstaničnih razina triacilglicerola. Leptinska regulacija razine inzulina je posljedica inhibicije sinteze proinzulina i smanjenog lučenja (14-15).



Koncentracije leptina su najviše povezane upravo s postotkom tjelesne masti. Nutritivni i hormonski faktori reguliraju lučenje leptina, no još nije poznato kako taj mehanizam utječe na bazalnu i pulsirajuću leptinsku sekreciju. Glukoza i aminokiseline koje se unose hranom primarno stimuliraju leptinsku sekreciju dok masne kiseline inhibiraju sekreciju leptina. Endogeni hormoni poput bazalnog inzulina i glukokortikoida snažno stimuliraju leptinsku sekreciju. Serumske koncentracije leptina su povećane kod pretile djece, a smanjuju se gubitkom težine. Grelin i leptin se izlučuju neovisno jedan od drugom i imaju oprečne uloge.

**Tablica 4.** Čimbenici koji utječu na serumske koncentracije grelina i leptina

Čimbenici	Koncentracije leptina	Koncentracije grelina
Dob	↓ (s porastom dobi)	↓ (s porastom dobi)
Spol	↑ (kod žena)	↑ (kod žena)
BMI	↑ (s porastom BMI)	↓ (s porastom BMI)
Gladovanje	↓	↓
Nakon obroka	↑	↓
Visoka koncentracija glukoze	↑	↓
Inzulin	↑	↓
Prehrana bogata ugljikohidratima	↑	↓
Prehrana bogata mastima	↓	↑
Tjelovježba	↓	Nema promjena
Hormon rasta	Nema promjena	↓

Uočeno je da koncentracije cirkulirajućeg leptina i u djece dobro koreliraju s količinom potkožnog masnog tkiva i s BMI. Pretila djeca imaju značajno više koncentracije leptina nego njihovi vršnjaci koji nisu pretili. Osim kod već opisanih, povećavanja osjetljivosti na inzulin, regulaciji teka te unosa i potrošnje energije, leptin sudjeluje u regulaciji i niza drugih endokrinih procesa: stimulira reproduktivni sustav, sudjeluje u regulaciji rasta tako što stimulira sekreciju hormona rasta, te potiče proinflamatornu aktivnost. Značajna je i uloga leptina koji dopušta započinjanje pubertetskog razvoja u djevojčica. Naime, za normalan početak pubertetskog razvoja potrebna je određena razina leptina u krvi. Stoga u djevojčica koncentracije leptina variraju sa stupnjem pubertetskog razvoja, neovisno o debljini, dok se kod dječaka koncentracije leptina u pubertetu smanjuju (1,10).

## 1.5. Kardiovaskularni rizici

Dvije trećine svjetske populacije živi u zemljama gdje su bolesti uzrokovane pretilošću značajan uzrok smrti. Poznato je da se povećava broj pretilih u odrasloj dobi, no sve više dokaza upućuje na porast pretilosti i u dječjoj dobi. U periodu od 30 godina, širom svijeta prevalencija pretilosti u djetinjstvu znatno je porasla. Globalno u 2010. godini, registrirano je skoro 43 milijuna djece s prekomjernom težinom do pet godina (16).

U većini razvijenih zemalja prevalencija pretilice djece i djece s prekomjernom težinom iznosi oko 30%. Tako visoka prevalencija sa sobom je donijela novi zdravstveni problem među mladima. Mnoga istraživanja pokazala su porast prevalencije dijabetesa tipa 2, hipertenzije, inzulinske rezistencije i dislipidemije i rastuću prevalenciju metaboličkog sindroma (17).

Poznato je da pretilost u odrasloj dobi povećava rizik od kardiovaskularnih oboljenja. No, utjecaj pretilosti kod djece na kardiovaskularna oboljenja nije još dobro istražena i razumljiva jer se ne zna u kojoj točno dobi rizični parametri za kardiovaskularna oboljenja počinju utjecati i koliko mogu utjecati na sami razvoj bolesti. U istraživanju provedenom u 2009. godini, u kojoj su bila uključena djeca s prekomjernom težinom do 17 godina, dokazan je 50% veći rizik za razvoj prehipertenzije i dvostruko ili trostruko veći rizik za razvoj hipertenzije u usporedbi s njihovim vršnjacima s normalnom težinom. Također, zasada nije poznata povezanost utjecaja indeksa tjelesne mase i spola na rizične parametre kardiovaskularnih bolesti kod djece u školskoj dobi (16).

Mehanizam nastanka dislipidemije povezane s debljinom nije u potpunosti objašnjen. Čini se da je u pretilih osoba povećano stvaranje čestica VLDL. Naime, povećana zaliha kolesterola u jetri, nastala kao posljedica njegove povećane sinteze u pretilih osoba, potiče stvaranje VLDL čestica. Nadalje, debljina može rezultirati porastom sinteze visoko aterogenih čestica LDL te sniženjem razine zaštitnih HDL-a uslijed veće aktivnosti lipoprotein lipaze koja povećava katabolizam HDL-a. Za lipidni profil važan je i tjelesni raspored masnog tkiva. Centralna je pretilost povezana sa znatno većim rizikom za zdravlje od periferne, može rezultirati povećanjem slobodnih masnih kiselina uslijed veće lipolize, što vodi povećanoj sintezi triglicerida i kolesterola LDL u jetri. U djece i adolescenata sa centralnim tipom debljine utvrđene su povišene razine triglicerida i sniženi kolesterol HDL (18).

Istraživanja su potvrdila da djeca s prekomjernom tjelesnom težinom imaju veći rizik za dislipidemiju koji dovode do promjena u lipidnom profilu u usporedbi s djecom koja imaju

normalnu tjelesnu težinu. Isto tako povišena razina kolesterola u djetinjstvu redovito znači hiperkolesterolemiju u odrasloj dobi (16,19).

Pretila su djeca otprilike tri puta izloženija riziku od razvoja hipertenzije od djece s normalnom težinom. Arterijsku hipertenziju u djece dijagnosticira se ako je vrijednost tlaka pri ponovljenom mjerenju iznad 95 percentile za dob (ili visinu). Može se uzeti da je gornja granica normalnog tlaka do 5. godine života 110/70 mmHg, između 5 i 10 godine života 120/75 mmHg, a između 10 i 15 godine 130/80 mmHg. Istraživanja su pokazala da povećani krvni tlak tijekom djetinjstva predviđa razvoj hipertenzije u odrasloj dobi. Krvni tlak u djetinjstvu predstavlja jedan od najvažnijih markera potencijalnog rizika razvoja kardiovaskularnih oboljenja u odrasloj dobi. Hipertenzija je povezana sa abnormalnim lipidima kod određenog broja pretile djece. Povećana tjelesna masa uzrokuje inzulinsku rezistenciju, a posljedično inzulinska rezistencija potiče gušteraču na povećanu produkciju inzulina. Hiperinzulinemija povećava reapsorpciju natrija putem bubrega, a svi ti patofiziološki elementi potiču razvijanje arterijske hipertenzije. Osim toga, hiperinzulinemija povećava aktivnost simpatičkog živčanog sustava, što također pridonosi razvoju arterijske hipertenzije. Eksperimentalne studije su pokazale da bi leptin mogao biti još jedan čimbenik u patofiziologiji arterijske hipertenzije, jer njegova povećana aktivnost stimulira simpatički živčanog sustava, što povećava periferni vaskularni otpor (20-21).

Suvremena su istraživanja nedvojbeno potvrdila da postoje značajne razlike u sastavu i metaboličkoj aktivnosti tjelesnih masnih nakupina u ovisnosti o njihovom smještaju. Kao što je već i prije spomenuto, masne nakupine u trbušnoj šupljini, smještene između pojedinih visceralnih organa, metabolički su aktivnije i predstavljaju daleko veću opasnost za ukupno zdravlje od potkožnih nakupina. Visceralni adipociti luče različite čimbenike i upalne citokine tzv. adipokine koji imaju važnu ulogu u patogenezi inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma. Metabolički sindrom predstavlja kombinaciju visceralne pretilosti, arterijske hipertenzije, dislipidemije i poremećaja metabolizma glukoze. Upravo koncept inzulinske rezistencije predstavlja okvir za razumijevanje združenosti visceralne pretilosti s drugim glavnim čimbenicima kardiovaskularnoga rizika. (17,19,21,22,25)

## **2. CILJ**

Pretilost je postala globalni zdravstveni problem i sve više studija je usmjereno na istraživanje ovog poremećaja, rizika koje nosi i budućih posljedica. No uzročno posljedične veze povezane s pretilosti nisu u potpunosti ispitane u djece i adolescenata.

Cilj ovog rada je analizirati povezanost antropometrijskih obilježja (mjerjenje visine, težine, opsega struka i bokova), kardiovaskularnih mjerenja (mjerjenje krvnog tlaka), metaboličkih parametara (glukoza, inzulin, kolesterol, trigliceridi, HDL, LDL) te koncentracija hormona leptina u pretile djece u usporedbi s djecom s normalnim indeksom tjelesne mase.

## **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Istraživanje je provedeno na uzorku od 30 ispitanika koji su liječeni na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1.siječnja 2013. godine do 1. siječnja 2014. godine. Kontrolni uzorak su djeca koja su također liječena na Klinici za dječje bolesti s prethodno isključenim endokrinološkim bolestima.

Pretilost je temeljni kriterij uključenja u istraživanje. S obzirom na značajke ispitane populacije, ovisno od dobi i spolu, pretilosti je definirana prema BMI koji se računa kao omjer tjelesne težine pojedinca (u kilogramima) podijeljen sa kvadratom njegove/njezine tjelesne visine (u metrima) te percentilnim krivuljama u odnosu na dob i spol. Prekomjernu tjelesnu težinu imaju djeca kojoj je BMI između 85. i 95. percentila, a pretila su ona s BMI većim od 95 percentila za dob i spol.

Podaci prikupljeni za pojedinog ispitanika uključivali su: decimalnu dob, spol, tjelesnu visinu, tjelesnu masu, BMI, BMI-SDS, koncentracije ukupnog kolesterola, koncentracije triglicerida, koncentracije LDL i HDL, bazalnu vrijednost glukoze, bazalnu vrijednost inzulina, vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka.

### **3.2. Metode**

#### **3.2.1. Antropometrijska mjerenja**

Prije antropometrijskih mjerenja i venepunkcije, izvršen je fizikalni pregled sudionika i uzeta detaljna osobna i obiteljska anamneza. Potom se ispitanicima izmjerila visina na Harpen stadiometru, a kao konačna vrijednost uzeta je aritmetička sredina triju mjerenja u razmaku od pet minuta. Vrijednost tjelesne mase dobivena je u laganoj odjeći i bez obuće na analognoj vagi preciznosti 0.1 kg. Indeks tjelesne mase izračunat je po standardnoj formuli omjera tjelesne težine u kilogramima i visine u metrima kvadratnim te percentilima i korigiran z-vrijednošću. Obujam struka i bokova izmjeren je neelastičnom metarskom vrpcom neposredno iznad gornje ilijačne kriste i pubične simfize. Sistolički i dijastolički krvni tlak prikazani su kao srednja vrijednost triju uzastopnih mjerenja u trima položajima: ležećem, sjedećem i stojećem. Sva mjerenja izvršena su na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.

### 3.2.2. Laboratorijske analize

Laboratorijske analize provedene su na Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split.

#### 3.2.2.1. Spektrofotometrijska mjerenja

Venepunkcijom su nakon noćnog gladovanja uzeti uzorci krvi za analizu ispitivanih parametara. Odmah po prikupljanju, uzorci su centrifugirani. Zatim je iz njih izdvojen serum u kojem su određene koncentracije: glukoze natašte, ukupnog kolesterola, LDL-a, HDL-a i triglicerida. Za određivanje koncentracije spomenutih analita korištene su preporučene metode prema dokumentu „Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće, specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije“ (Dokument izdala Hrvatska komora medicinskih biokemičara, Medicinska naklada, Zagreb 2007.)

Metode određivanja koncentracija pojedinih analita:

- **Glukoza** – UV spektrofotometrija s heksokinazom
- **Kolesterol** – fotometrija s kolesterol oksidazom
- **HDL** – homogena enzimsko metoda s modificiranim polietilenglikolom (PEG) i alfa-ciklodekstran sulfatom
- **LDL** – računski prema Friedewaldu ako je koncentracija triglicerida manja od 4,6 mmol/L i ako nisu prisutni hilomikroni:  $LDL = \text{kolesterol} - \text{trigliceridi} / 2.2 - HDL$
- **Trigliceridi**- fotometrija, UV

#### 3.2.2.2. Imunokemijska mjerenja

Krv za određivanje koncentracije leptina i inzulina imunokemijskim metodama uzorkovana je u standardnu biokemijsku epruvetu bez antikoagulansa.

Inzulin natašte mjereno je elektrokemiluminiscentnom imunokemijskom metodom „ECLIA“ (Elecsys Insulin MCE na Elecsys 6000 analizatoru, Roche, Germany). U ovoj metodi se koriste dva monoklona antitijela što omogućava veću specifičnost za ljudski inzulin. Metoda je zasnovana na „sendvič“ principu, a trajanje testa iznosi 18 minuta.

Koncentracije leptina su izmjerene enzimski vezanim imunoapsorbentnim esejem Human Leptin ELISA Clinical Range (Bio Vendor – Laboratorni medicina a.s. Češka) osjetljivosti 0.2 ng/mL. Ova enzim imunokemijska metoda izvodi se u dva koraka, odnosno, zasnovana je na „sendvič“ principu. Koriste se dva visoko specifična monoklonalna antitijela (imobilizirano specifično monoklonalno antitijelo za leptin i drugo monoklonalno specifično antitijelo sa različitim epitopom za leptin konjugirano s biotinom). Prilikom analize usklađeni su načela i uvjeti za imunokemijske reakcije (pH, temperatura, ionska jakost, koncentracija reaktanata), enzimске reakcije (pH, temperatura, ionska jakost, koncentracija supstrata definirana Michaelisovom konstantom, vrijeme trajanja reakcije, obrtni broj = broj molova produkta po molu enzima u sekundi) te je nadziran utjecaj mogućih reaktanata na enzimsku reakciju.

### **3.2. Statistički postupci**

Statističke analize provedene su koristeći statistički paket MedCalc za Windows, verzija 11.5.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Kontinuirani podatci prikazani su kao srednja vrijednost±standardna devijacija. Za procjenu distribucije podataka korišten je Kolmogorov-Smirnovljevi test. Za analizu između ispitivane i kontrolne skupine korišten je Studentov t-test. Statistička značajnost postavljena je pri  $P < 0,05$ .

## 4.REZULTATI

Tablica 5. Antropometrijska obilježja ispitanika i kontrolne skupine

VARIJABLA	ISPITIVANA SKUPINA (N=30)	KONTROLNA SKUPINA (N=30)	P*
Dob (god/dec)	13.52 ± 2.44	12.88 ± 2.40	0.310
BMI (percentile)	30.88 ± 4.66	19.22 ± 2.57	<0.001
BMI (z-vrijednost)	97.17 ± 2.73	54.20 ± 24.77	<0.001
Opseg struka (cm)	97.87 ± 9.40	69.87 ± 6.59	<0.001
Opseg bokova (cm)	111.85 ± 9.91	86.53 ± 8.91	<0.001
Tjelesna težina (kg)	84.68 ± 15.98	53.04 ± 13.31	<0.001
Tjelesna visina (cm)	165.38 ± 11.52	164.60 ± 13.47	0.810
Sistolički arterijski tlak (mm Hg)	123.13 ± 12.89	108.33 ± 10.05	<0.001
Dijastolički arterijski tlak (mm Hg)	69.37 ± 8.82	70.87 ± 13.03	0.604
Spol (m/ž)	16/14	10/20	

Rezultati su prikazani kao apsolutne brojčane vrijednosti, tj. srednje vrijednost ± standardne devijacije, a  $P < 0.05$  se smatra statistički značajno.

U ispitivanoj skupini se nalazilo 16 dječaka i 14 djevojčica, a u kontrolnoj skupini se nalazilo 10 dječaka i 20 djevojčica što ne ukazuje na baš ravnomjernu, ali prihvatljivu raspodjelu po spolovima.

Dob ispitivane i kontrolne skupine su sukladne te s P vrijednošću od 0.310 možemo utvrditi da nema statistički značajne razlike. U istraživanju ne pronalazimo statistički značajne razlike mjerenja između ispitanika i kontrolne skupine kod tjelesne visine i dijastoličkog arterijskog tlaka uz P vrijednosti od 0.810 za tjelesnu visinu i 0.604 za dijastolički arterijski tlak.

Kao što je i očekivano, statistički značajne razlike između ispitanika i kontrolne skupine pronalazimo u tjelesnoj težini, opsegu struka i bokova, BMI vrijednostima te sistoličkom arterijskom tlaku ( $P < 0.001$ ).



**Tablica 6.** Rezultati mjerenja metabolizma glukoze i lipidograma ispitanika i kontrolne skupine (N=30)

<b>VARIJABLA</b>	<b>ISPITIVANA SKUPINA (N=30)</b>	<b>KONTROLNA SKUPINA (N=30)</b>	<b>P*</b>
Glukoza (mmol/L)	4.58 ± 0.45	5.12 ± 0.42	<b>&lt;0.001</b>
Inzulin (μU/ml)	17.90 ± 12.37	10.94 ± 4.84	<b>0.009</b>
Kolesterol (mmol/L)	4.01 ± 0.78	4.14 ± 0.90	0.543
Trigliceridi (mmol/L)	1.03 ± 0.38	0.79 ± 0.34	<b>0.010</b>
HDL (mmol/L)	1.17 ± 0.26	1.50 ± 0.37	<b>&lt;0.001</b>
LDL (mmol/L)	2.28 ± 0.62	2.29 ± 0.84	0.941

Rezultati su prikazani kao apsolutne brojčane vrijednosti, tj. srednje vrijednost ± standardne devijacije, a  $P < 0.05$  se smatra statistički značajno.

U tablici su uspoređene vrijednosti analiza metabolizma glukoze i lipidograma ispitivane pretilde djece i kontrolne skupine. Statistički značajne razlike između ispitivane i kontrolne skupine pronalazimo u koncentracijama glukoze ( $P < 0.001$ ) i inzulina izmjerenima natašte ( $P = 0.009$ ), trigliceridima ( $P = 0.010$ ) te lipoproteinima visoke gustoće (HDL) ( $P < 0.001$ ). Rezultati mjerenja kolesterola ( $P = 0.543$ ) i lipoproteina niske gustoće ( $P = 0.941$ ) ne pokazuju statistički značajne razlike između ispitivane i kontrolne skupine.;

**Tablica 7.** Rezultati mjerenja koncentracije leptina ispitanika i kontrolne skupine

<b>VARIJABLA</b>	<b>ISPITIVANA SKUPINA (N=30)</b>	<b>KONTROLNA SKUPINA (N=30)</b>	<b>P*</b>
LEPTIN (ng/ml)	35.55 ± 22.23	10.62 ± 7.28	<b>&lt;0.001</b>

Rezultati su prikazani kao apsolutne brojčane vrijednosti, tj. srednje vrijednost ± standardne devijacije, a  $P < 0.05$  se smatra statistički značajno.

S P vrijednošću manjom od 0.001 možemo utvrditi da se koncentracije leptina izmjerene kod pretilde djece i djece s normalnom tjelesnom težinom statistički značajno razlikuju, pri čemu ispitivana skupina pretilih ima veće koncentracije u odnosu na kontrolnu skupinu djece.

## 5. RASPRAVA

Pretilost je kompleksan i multifaktorijalan poremećaj (23). U posljednjem desetljeću u djece i adolescenata dosegla je epidemijske razmjere, što predstavlja sve veći javno-zdravstveni problem. Porast prevalencije pretilosti djece javlja se i u razvijenim i slabije razvijenim zemljama, u svim pedijatrijskim uzrastima, u oba spola i u različitim etničkim i rasnim skupinama (24).

Prikuplja se sve više dokaza o uzrocima pretilosti, ali i o posljedicama koje slijede. Postoje brojne studije o procjeni pretilosti i utjecaju na zdravstvene ishode, ali ovo je, premda prema broju ispitanika mala studija, rijetka koja se bavi procjenom zdravlja pretilosti djece i adolescenata na području Dalmacije.

Dobiveni rezultati upućuju na hiperinzulinemiju, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju i povećane koncentracije leptina kod pretilosti djece u Dalmaciji. Ovi parametri su važni biljezi u dijagnostici i procjeni kardiovaskularnih i metaboličkih rizika i bolesti kao patoloških procesa koji su usko vezani uz razvoj aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, što se povezuje sa sve ranijim nastankom kardiovaskularnih incidenata.

Uzroci pretilosti su uglavnom idiopatski (90%), a manje hormonski ili genetički (10%). Genetički sindromi povezani sa dječjom pretilosti uključuju: Prader-Wilijamov sindrom, pseudohipoparatiroidizam, Laurence-Moon-Biedl (Bardet-Biedl) sindrom, Cohenov sindrom, Downov sindrom i Turnerov sindrom. Hormonski poremećaji povezani s pretilosti kod djece su: nedostatak ili rezistencija na hormon rasta, hipotireoidizam, nedostatak leptina i rezistencija na leptinsku aktivnost, Cushingov sindrom, sindrom policističkih jajnika i prolaktin sekrecijski tumori.

U našem istraživanju pronašli smo statistički značajne povećane koncentracije leptina u ispitivanoj skupini pretilosti djece u odnosu na kontrolnu skupinu. Naše rezultate možemo usporediti i s drugim istraživanjima koja također potvrđuju statistički značajnu razliku između pretilosti djece i djece s normalnom tjelesnom težinom (11,14,25), ali i povezati sa statistički značajno većim koncentracijama leptina kod odraslih s većim postotkom masnog tkiva (24).

Dobiveni rezultati, odnosno povećane koncentracije leptina, povezuju se s leptinskom rezistencijom. Leptinska rezistencija kod pretilosti je povezana sa poremećajem transporta leptina kroz krvno moždanu barijeru u hipotalamus i/ili sa poremećajima receptora uključujući indukciju inhibitora leptinskih signala u jezgri hipotalamusa koje dovode do

poremećaja fiziološke funkcije leptina te posljedično povećanja koncentracije leptina. Leptin ima važnu fiziološku funkciju tijekom djetinjstva i u pubertetu. Svoje fiziološko djelovanje postiže jako rano, već u neonatalnom dobu i proteže se kroz cijeli pubertet. Ima ulogu u mnogim fiziološkim procesima, uključujući rast, pubertet, razvoj kostiju, a može prouzročiti cijeli niz bolesti koje se uglavnom manifestiraju tijekom adolescencije i ranog odraslog doba, primjerice hipotalamusna amenoreja i prehrambeni poremećaji. Kod normalne djece, leptinske koncentracije rastu prije puberteta kad se povećava i zaliha tjelesne masnoće dok ne dosegnu vrhunac i postanu okidač za leptinsku aktivnost i početak puberteta. Naime, leptin šalje signale u mozak o kritičnoj količini masti potrebne za inicijaciju puberteta, održavanje menstrualnih ciklusa i reproduktivne sposobnosti (26).

Abnormalne koncentracije leptina povećavaju rizik za nastanak kardiometaboličkih bolesti kod djece. Istraživanja su dokazala povezanost visokih koncentracija leptina sa nastankom ateroskleroze, inzulinske rezistencije, upala i metaboličkog sindroma (24). Međutim, uvođenjem odgovarajućih prehrambenih programa i tjelesnih aktivnosti za pretilu djecu i gubitkom kilograma koncentracije leptina mogu drastično pasti te smanjiti rizik od mogućih kardiometaboličkih poremećaja. Stoga je jako važno u ranoj dobi dijagnosticirati djecu kod kojih bi uvođenjem određenih zdravstvenih mjera mogli djelovati preventivno na navedene poremećaje (27).

Pretilost i prekomjerna težina kod djece je povezana i sa visokom prevalencijom abnormalnih razina kardiometaboličkih varijabli. Prevalencija abnormalnih vrijednosti kod pretilosti se ne povećava u svim rizičnim faktorima (28). U usporedbi s drugim studijama koje navode na to da je promijenjeni lipidni profil (najčešće: povišeni ukupni kolesterol, povišeni serumski trigliceridi, povišene razine kolesterola LDL i VLDL te smanjene razine kolesterola HDL) čest nalaz u pretiloj djece i adolescenata, naši rezultati ukazuju samo na povećane koncentracije triglicerida te povećane koncentracije inzulina i sistoličkog arterijskog tlaka (18,29). Krvni tlak u djetinjstvu predstavlja jedan od najvažnijih markera za potencijalne rizike razvoja kardiovaskularnih oboljenja u odrasloj dobi.

Hipertrigliceridemija i hiperinzulinemija su česte pojave kod pretiloj djece. Povećane koncentracije inzulina su odraz povećane potrebe inzulina u održavanju uobičajenih razina glukoze u krvi. Posljedično, hiperinzulinemija je jedan od uzroka hipertrigliceridemije jer pojačava lipogeni učinak na jetru i dovodi do veće sinteze triglicerida stimulirajući transkripciju gena i aktivnost enzima uključenih u njihovu biosintezu.

Svi navedeni parametri, a s njima i rizici za razvoj metaboličkog sindroma mogu se smanjiti uvođenjem tjelesne aktivnosti i pravilne prehrane (28-30).

Pretilost tijekom djetinjstva povećava rizik od morbidne pretilosti u odraslom dobu, raznih komplikacija i rane smrti. Jedan je od ključnih rizičnih čimbenika za razvoj brojnih cerebrovaskularnih bolesti, dio je metaboličkog sindroma, te utječe na lokomotorni sustav. Također, smatra se i da su neke vrste karcinoma povezane sa nepravilnom i neuravnoteženom prehranom. Pretilost, također, utječe na nastanak brojnih psihosocijalnih problema, gubitak samopouzdanja, depresiju, društveno odbacivanje i osuđivanje što može utjecati i na školski i profesionalni uspjeh. Problem pretilosti, liječenja koje zahtjeva strpljivost i upornost i njenih indirektnih posljedica ekonomski opterećuju društvo i zdravstveni sustav zbog čega je velika pažnja usmjerena na preventivne programe.

## 6.ZAKLJUČAK

Budući da je pretilost jako složen poremećaj potrebna su još brojna istraživanja za razumijevanje ovog problema, dijagnostiku i odgovarajuću terapiju. Naša buduća istraživanja trebala bi obuhvatiti puno veći broj ispitanika i veći broj hormona (npr. grelin i adiponektin). Također, u istraživanje bi trebalo uvrstit i najnovije metode molekularne dijagnostike i PCR (engl. *Polymerase chain reaction*) tehniku kako bi izolacijom molekule DNA i analizom genskih polimorfizama jednog nukleotida (SNP, engl. *Single nucleotide polymorphisms*), receptora za leptin, grelin i adiponektin objasnili povezanost koncentracija hormona i pripadajućih kliničkih komplikacija. Trebalo bi pripremiti i određene edukacijske programe o pravilnoj prehrani i aerobnim tjelesnim aktivnostima kako bi se uspješnije prevenirao ovaj poremećaj te provesti longitudinalno praćenje u vremenskom periodu od barem godinu dana nakon promjene životnog stila.

## 7.LITERATURA

1. Arslan N, Erdur B, Aydin A; Hormones and cytokines in childhood obesity, *Indian Pediatr.* 2010; 47(10):829-39.
2. Morton KL, Atkin AJ, Corder K. i sur; The school environment and adolescent physical activity and sedentary behaviour: a mixed-studies systematic review; *Obes Rev.* 2016 ;17(2):142-58
3. Alyssa Aftosmes-Tobio, Claudia Ganter, Sami Newlan i sur; A systematic review of media parenting in the context of childhood obesity research; *BMC Public Health.* 2016; 16: 320.
4. Özgür Pirgon, Nagehan Aslan; The Role of Urbanization in Childhood Obesity; *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015; 7(3): 163–167
5. Shilpa N. Bhupathiraju, Frank B. Hu; Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications; *Circ Res.* 2016 27; 118(11): 1723–1735.
6. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 2001;9:228S-33S
7. World Health Organization; Growth reference 5-19 years; BMI-for-age (5-19 years); The WHO Reference 2007
8. Jozo Jelčić, Maja Baretić, Mirko Koršić; 4. Smjernice o dijagnostici i liječenju debljine; *Lijec Vjesn.* 2010 Sep-Oct;132(9-10):269-71.
9. Mason K, Page L, Balikcioglu PG; Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children; *Pediatr Ann.* 2014 Sep;43(9):e218-24
10. M. Dumić, A. Špehar, N. Janjanin; Debelo dijete; *Hrvatski pedijatrijski časopis*; 2004., 48)
11. Arslan N, Erdur B, Aydin A; Hormones and cytokines in childhood obesity; *Indian Pediatr.* 2010 Oct;47(10):829-39
12. Željko Metelko, Neva Crkvenčić; Sindrom metaboličke inzulinske rezistencije i metabolizam ugljikohidrata; *Medicus* 2004. Vol. 13, No. 2, 41 - 49
13. Ibrahim MM; Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences; *Obes Rev.* 2010;11(1):11-8
14. Evan D. Rosen, Bruce M. Spiegelman; Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis; *Nature.* 2006 Dec 14; 444(7121): 847–853.
15. Jeffrey M. Friedman, M.D; The Function of Leptin in Nutrition, Weight, and Physiology; *Nutrition Reviews*; October 2002: (II)S1–S14

16. Claire Friedemann, Carl Heneghan, Kamal Mahtani i sur; Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis; *BMJ*. 2012; 345: e4759.
17. Burgos MS, Reuter CP i sur; Obesity parameters as predictors of early development of cardiometabolic risk factors; *Cien Saude Colet*. 2015 Aug;20(8):2381-8.
18. V. Herceg-Čavrak; Debljina u djece – rizik za kardiovaskularne bolesti; *Paediatrica Croatica*; 2004; 48
19. Željko Reiner; Metabolički sindrom i dislipidemija; *Medix*; 2011; 97
20. Tekin N, Ersoy B, Coskun S i sur; Ambulatory blood pressure parameters in office normotensive obese and non-obese children: relationship with insulin resistance and atherosclerotic markers; *Med Princ Pract*. 2014;23(2):154-9
21. IZHalpern A, Mancini MC, Magalhaes MEC, Fisberg M i sur; Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2010; 2: 55.
22. Caroline S. Fox, Joseph M. Massaro, Udo Hoffmann i sur; Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments : Association With Metabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study; *Circulation*. 2007;116:39-48
23. T. Kolarić i sur: Pretilost - loše navike ili stil života današnjice; *Zbornik radova za medicinske sestre*; 2016.
24. Aaron S. Kelly, Andrea M. Metzger, M.A., Sarah Jane Schwarzenberg i sur; Hyperleptinemia and Hypoadiponectinemia in Extreme Pediatric Obesity; *Metab Syndr Relat Disord*. 2012 Apr; 10(2): 123–127
25. Anna Lubkowska, Aleksandra Radecka, Iwona Bryczkowska i sur; Serum Adiponectin and Leptin Concentrations in Relation to Body Fat Distribution, Hematological Indices and Lipid Profile in Humans; *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Sep; 12(9): 11528–11548.
26. Iosif Kelesidis and Christos S. Mantzoros; Leptin and Its Emerging Role in Children and Adolescents; *Clin Pediatr Endocrinol*. 2006; 15(1): 1–14.
27. Murer SB, Knöpfli BH, Aeberli I, i sur; Baseline leptin and leptin reduction predict improvements in metabolic variables and long-term fat loss in obese children and adolescents: a prospective study of an inpatient weight-loss program; *Am J Clin Nutr*. 2011 Apr;93(4):695-702

28. Asheley C. Skinner, Eliana M i sur; Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults; N Engl J Med 2015; 373:1307-1317
29. Vaneeta Bamba; Update on Screening, Etiology, and Treatment of Dyslipidemia in Children; J Clin Endocrinol Metab (2014) 99 (9): 3093-3102
30. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO; Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss; J Am Coll Cardiol. 2009 May 26;53(21)



## 8.SAŽETCI

### 8.1. Sažetak

**CILJ:** Pretilost je u posljednjih desetak godina postala jedan od najaktualnijih javnozdravstvenih problema, kako u odrasloj, tako i u dječjoj dobi. Stoga, ovo istraživanje ima cilj ispitati povezanost antropometrijskih (opseg struka i bokova, tjelesna visina i masa, BMI, sistolički i dijastolički krvni tlak) i metaboličkih parametara (glukoza, inzulin, kolesterol, trigliceridi, HDL i LDL) te koncentracije hormona leptina u pretile djece u usporedbi s djecom koja su normalno uhranjena za svoju dob i spol.

**MATERIJALI I METODE:** Studija predstavlja presječno istraživanje usporedbe ispitivane grupe od 30 pretile djece i adolescenata ( $13.52 \pm 2.44$ ) s kontrolnom skupinom od 30 djece normalne težine usklađene dobi ( $12.88 \pm 2.40$ ). U obje skupine je izmjeren indeks tjelesne mase (BMI) i opseg struka i bokova te sistolički i dijastolički krvni tlak. Izmjereni su standardni metabolički parametri (glukoza natašte, ukupni kolesterol, HDL, LDL i trigliceridi) standardiziranim metodama. Koncentracija inzulina natašte je izmjerena elektrokemiluminiscentnom imunokemijskom metodom „ECLIA“, a koncentracija hormona leptina ELISA metodom.

**REZULTATI:** Antropometrijske mjere (BMI u  $\text{kg/m}^2$ , percentilima, z-vrijednosti, opseg struka i bokovima u centrimetrima i sistolički arterijski tlak u mmHg) ispitivane djece i adolescenata pokazuju statistički značajnu razliku u usporedbi s kontrolnom skupinom djece i adolescenata ( $P < 0.001$ ).

Statistički značajne razlike između ispitivane i kontrolne skupine pronašli smo u koncentraciji glukoze ( $P < 0.001$ ), inzulina izmjerenog natašte ( $P = 0.009$ ), triglicerida ( $P = 0.010$ ) i lipoproteina visoke gustoće ( $P < 0.001$ ) dok rezultati mjerenja koncentracije kolesterola ( $P = 0.543$ ) i lipoproteina niske gustoće ( $P = 0.941$ ) nisu pokazali statistički značajne razlike.

Serumske koncentracije leptina ispitivane skupine ( $35.55 \pm 22.23$ ) i kontrolne skupine ( $10.62 \pm 7.28$ ) pokazuju statistički značajne razlike među skupinama uz P vrijednost manju od 0.001.

**ZAKLJUČAK:** Koncentracije hormona leptina su značajno povećane kod pretile djece u usporedbi s djecom s normalnom tjelesnom težinom. Budući da je pretilost kompleksan i multifaktorijalan poremećaj potrebna su daljnja istraživanja koja će uključivati veći broj ispitanika i analizu metaboličkih parametara.

## 8.2. Summary

**OBJECTIVE:** Obesity has become one of the most prevalent public health problems in the last decade, both in adults and in children. Therefore, this research aims at examining the association of anthropometric (waist and hip circumferences, body height and weight, BMI, systolic and diastolic arterial blood pressure), metabolic parameters (glucose, insulin, cholesterol, triglycerides, HDL and LDL) and leptin levels in obese children compared to children who are adequately nourished for their age and gender.

**MATERIALS AND METHODS:** The study presents a cross-sectional study of cases and controls by comparing the test group of 30 obese children and adolescents ( $13.52 \pm 2.44$ ) with the control group of 30 children with normal weight and with matched age ( $12.88 \pm 2.40$ ). Body mass index (BMI), waist and hip circumference and systolic and diastolic blood pressure were measured in both groups. Standard metabolic parameters (fasting plasma glucose, total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides) were measured using standardized methods. Fasting insulin concentrations were measured by electrochemiluminiscent immunoassay "ECLIA" and the concentration of hormone was measured by ELISA method.

**RESULTS:** The anthropometric measurements (BMI in  $\text{kg/m}^2$ , percentiles, z-values, waist and hip circumferences in centimetres and systolic arterial pressure in mmHg) of the examined children and adolescents, show statistically significant difference when compared with children and adolescents of the control group ( $P < 0.001$ ).

Statistically significant differences between the test and control groups were found in concentration of fasting glucose ( $P < 0.001$ ), fasting insulin ( $P = 0.009$ ), triglycerides ( $P = 0.010$ ) and high density lipoproteins ( $P < 0.001$ ) while the results of low cholesterol ( $P = 0.543$ ) and low-density lipoprotein ( $P = 0.941$ ) analysis did not show statistically significant differences.

Serum concentrations of leptin in the examined group ( $35.55 \pm 22.23$ ) and control groups ( $10.62 \pm 7.28$ ) show statistically significant differences between groups with P value less than 0.001.

**CONCLUSION:** Leptin hormone concentrations are significantly increased in obese children compared to children with normal body weight. Obesity is a complex and multifactorial disorder and therefore it is necessary to conduct further research that would include larger number of subjects and analysis of metabolic parameters.

## 9. ŽIVOTOPIS

### Osobne informacije:

Ime i prezime: Veronika Banović

Datum rođenja: 12. veljače 1996. godine

Adresa stanovanja: Ulica Brigade kralja Tomislava, bb, Tomislavgrad, Bosna i Hercegovina

Broj mobitela: +385 95 828 2052; +387 63 278 089

E-mail: veronika.banovic@gmail.com

### Obrazovanje:

9./2002.- 6./2010 Osnovna škola Ivana Mažuranića, Tomislavgrad

9./2010.-6./2014. Opća gimnazija Marka Marulića, Tomislavgrad

10./2014.-7./2017. Prvostupnik medicinsko laboratorijske dijagnostike,

Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Split

**Jezici:** Engleski jezik (C1)

Njemački jezik (B1)

**Računalne vještine:** Vješto vladanje alatima Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint) i

pretraživanjem baza podataka (PubMed, Cochrane Database i sl.) te

odlično poznavanje internetskih mogućnosti

**Vozačka dozvola:** B kategorija

**Volonterstvo:** Volonter Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija

Volonter Duhovno-humanitarne udruge Kap ljubavi